Eingereicht am 18. Januar 1957

Über die Kondensation von Ketonen mit Oxalessigester insbesondere über die Darstellungen und Reaktionen der Isopropylidenbrenztraubensäure

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität

zu Würzburg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Horst Bülow

geboren zu Stolp

Würzburg 1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0010

Eingereicht am 18. Januar 1957

Über die Kondensation von Ketonen mit Oxalessigester insbesondere über die Darstellungen und Reaktionen der Isopropylidenbrenztraubensäure

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität

zu Würzburg

R. UNIV
BIBLIOTHEK
LEIPZIG

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Horst Bülow

geboren zu Stolp

Würzburg 1957

Berichterstatter: Prof. Dr. F.G. Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 8. November 1957

Die vorliegende Arbeit wurde von 1954 bis 1957 im Chemischen Institut der Universität Würzburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F.G. Fischer ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer schulde ich besonderen Dank für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen und die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeiner Teil

A) Einleitung 1

B) Kondensationen

I) α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton 4
II) α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton 4
III) α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton 5

C) Spaltungen

I) α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton 7
II) Isopropylidenbrenztraubensäure 9

a) Über die Darstellung und Derivate 9
b) Strukturbeweis 12
c) Umwandlung: Säure - Lacton 15
d) Decarboxylierung 18
e) Äthylester 19

D) Zusammenfassung 24

Experimenteller Teil

A) Oxalessigester 26

B) Kondensationen

I) α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton 26
II) α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton 27
III) α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton 29

a) Als Nebenprodukt bei der Lactonestersynthese 29
b) Durch Kondensation 29

C) Spaltungen

I) α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton 30

a) Darstellung 30
b) Reaktionen 32

Seite

II) Isopropylidenbrenztraubensäure 34

a) Alkoholatspaltung 34
b) Reinigung der Säure 35
c) Oxydation und Hydrierung 36
d) Derivate 37
e) Lactonisierung 40
f) Versuche zur Decarboxylierung 41

1.) Enzymatisch 41
2.) Thermisch 42

g) Äthylester 44

1.) Mittels Diazoäthan 44
2.) Durch neue Synthese 44
α-Oxy-Isocapronsäureäthylester 44
α-Oxo-β-Brom-Isocapronsäureäthylester 45
Dehydrobromierung 46
3.) Derivate 46
4.) Verseifung 47

D) Literaturverzeichnis 49

Allgemeiner Teil.

A. Einleitung.

Die einfachste Möglichkeit der Darstellung von β,γ-ungesättigten α-Ketosäuren besteht in einer direkten Kondensation von Aldehyden oder Ketonen mit Brenztraubensäure. So konnten unter Verwendung von basischen Katalysatoren wie wässrigem oder alkoholischem Alkali, Bariumhydroxyd oder Piperidinacetat mit aromatischen Aldehyden in den meisten Fällen die gesuchten Arylidenbrenztraubensäuren (1;2;35) (IV R_1=H; R_2=Aryl) und mit aliphatischen Polyenaldehyden die entsprechenden Alkylidenbrenztraubensäuren (3) (R_1=H;R_2=Alkyl) erhalten werden. Gesättigte aliphatische Aldehyde hingegen lieferten stets Stoffe einer anderen Konstitution (4;5). Erst die Anwendung von Aluminiumchlorid ermöglichte auch hier in einzelnen Fällen eine erfolgreiche Kondensation (6).

All die angeführten Katalysatoren erwiesen sich jedoch für derartige Kondensationsreaktionen mit Ketonen, insbesondere Aceton, als ungeeignet. Wie sich im Verlaufe meiner Arbeit zeigte, zerfallen nämlich die angestrebten Alkylidenbrenztraubensäuren in alkalischem Milieu sehr leicht wieder in ihre Ausgangskomponenten. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt also weitgehend auf der Seite der Ausgangsstoffe.

Die für die Darstellung der Isopropylidenbrenztraubensäure auszuführende Kondensation von Aceton mit Brenztraubensäure erforderte daher auch die Anwendung neuer Mittel.

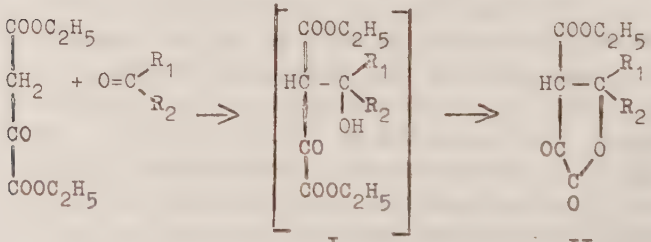
So nahm O. Döbner (8) die Kondensationsreaktion in Eisessig bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure vor. An Stelle der erwarteten Isopropylidenbrenztraubensäure ($C_6H_8O_3$) erhielt er jedoch eine Substanz der Bruttozusammensetzung $C_9H_8O_4$, das Anhydrid der Acetondibrenztraubensäure (V), entstanden durch Reaktion von 1 Mol Aceton mit zwei Molen Brenztraubensäure. Die offenbar unter diesen Bedingungen höhere Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe des Acetons im Vergleich zu der der Brenztraubensäure verhindert also auch hier einen Ablauf der Reaktion in der gewünschten Richtung

G. Hesse (7) erwähnt ebenfalls einen Versuch der Kondensation von Aceton mit Brenztraubensäure. Leider wird über die Reaktionsbedingungen nichts gesagt. Auch wird die Ausbeute als

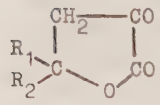
schlecht bezeichnet. Er erhielt auch nicht die Isopropylidenbrenztraubensäure selbst (IV $R_1=R_2=CH_3$), sondern das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton (III $R_1=R_2=CH_3$).

Da somit die Isopropylidenbrenztraubensäure durch eine direkte Kondensationsreaktion nicht zugänglich ist, versuchten nun R. Kuhn und H. Trischmann (9) durch Oxydation von Mesityloxyd zu ihr zu gelangen. Sie erhielten auch eine Verbindung der Bruttozusammensetzung $C_6H_8O_3$ (Schmp. 126-128°). Derivate und Reaktionen dieser Säure sind jedoch nicht beschrieben. Auch wird die Ausbeute mit nur 3% angegeben. Nach den Ergebnissen meiner Arbeit muß dieser Verbindung aber eine andere Konstitution zukommen.

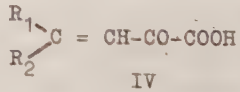
Eine Möglichkeit zur Darstellung der Isopropylidenbrenztraubensäure wurde schließlich von F. Zahradnik gefunden (6). Er kondensierte Oxalessigester mit Aceton und erhielt das α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton (II $R_1=R_2=CH_3$). Diese Reaktion wird eingeleitet durch eine Aldolkondensation, bei der sich die Methylengruppe des Esters an die Carbonylgruppe des Ketones unter Bildung des tertiären Alkoholes (I) addiert. Dieser spaltet sofort Äthanol ab und es wird der Lactonester als Endprodukt erhalten. Anschließende Ketonspaltung führt zum α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton (III $R_1=R_2=CH_3$), woraus sich durch Ringöffnung die isomere Isopropylidenbrenztraubensäure gewinnen läßt (IV $R_1=R_2=CH_3$).



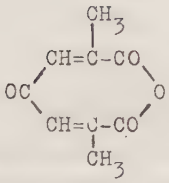
I II



III



IV



V

Die bisher beschriebenen β,γ-ungesättigten α-Ketosäuren und ihre Lactone zeigen nun je nach der Art der als Ausgangsstoff benutzten Karbonylverbindung ein sehr unterschiedliches chemisches Verhalten. Dabei stellen die Isopropylidenbrenztraubensäure und die Cyklohexylidenbrenztraubensäure (6) die ersten von einem Keton abgeleiteten Säuren dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, durch eingehende Untersuchung der Kondensation von Oxalessigester mit Ketonen unter besonderer Berücksichtigung des Acetons Bedingungen für eine brauchbare Synthese der Isopropylidenbrenztraubensäure ausfindig zu machen, um dann durch nähere Bearbeitung ihrer chemischen Reaktionen nach Möglichkeit darüber hinaus auch Einblick in das chemische Verhalten anderer Alkylidenbrenztraubensäuren zu gewinnen.

Die Isopropylidenbrenztraubensäure bietet besonderes Interesse im Zusammenhang mit dem daraus durch Decarboxylierung entstehenden Dimethylacrolein und den Naturstoffklassen mit Isoprengerüst.

B. Kondensationen.

I. α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton:

Wie schon Zahradnik feststellte, läßt sich die Kondensation von Oxalessigester mit Ketonen nur bei Anwendung von überschüssiger konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator mit Erfolg durchführen. Im Falle des Acetons betrug seine Ausbeute an Lactonester nur 27 % der Theorie. Trat doch im Verlaufe der Reaktion unter Abscheidung von Oxyfumarsäure auch teilweise Verseifung des Oxalessigesters ein.

Ich fand nun in einigen Versuchsreihen, daß sich durch Zusatz von Chlorsulfonsäure zur konzentrierten Schwefelsäure diese Nebenreaktion ausschalten und die Ausbeute an Kondensationsprodukt verbessern läßt. Wird doch durch sie das bei der Selbstkondensation des Acetons und anderen Nebenreaktionen entstehende Wasser aufgenommen. Ferner wurde die eingesetzte Menge Aceton auf das Fünffache vergrößert, da mit dessen verstärkter Selbstkondensation gerechnet werden mußte. Durch Einhalten einer niedrigen Reaktionstemperatur (-5° bis 0°) gelang es den Reinheitsgrad des zunächst anfallenden Rohproduktes wesentlich zu steigern. Die Aufarbeitung erfolgte, indem die Reaktionsmischung auf Eis gegeben und ausgeäthert wurde. Das Rohprodukt konnte als Natriumenolat isoliert, nach Ansäuern schon als nahezu farblose Substanz erhalten werden. Zur Reinigung genügte einfaches Umkristallisieren aus Ligroin. Die Ausbeute an Lactonester betrug 55% der Theorie. Schmp. 71°.

Wie ein weiterer Versuch zeigte, ergibt der Ersatz der Chlorsulfonsäure durch Bortrifluorid bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen gegenüber der Verwendung von reiner konzentrierter Schwefelsäure keine Verbesserung der Ausbeute

II α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton:

Um die für die Kondensation von Oxalessigester mit Aceton ausgearbeitete Methode auf eine allgemeinere Anwendbarkeit hin zu prüfen, wurde versucht, sie auf das Diäthylketon zu übertragen.

So gelang es, das noch nicht beschriebene α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton in einer Ausbeute von 12% darzustellen.

Dieser Lactonester kristallisiert in farblosen, derben, oft verzwillingten, an den Enden abgeschnittenen Nadeln und schmilzt bei 57°. Mit Eisenchlorid gibt er die auch für diese Gruppe von Verbindungen charakteristische Rotfärbung. Das durch Behandlung mit der äquimolekularen Menge Anilin erhaltene Aniliniumsalz schmilzt bei 104°.

Zur weiteren Charakterisierung erfolgte die Aufnahme des UV-Absorptionsspektrums in Wasser und in Äther. Als Vergleichssubstanz diente das α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton, dessen Struktur von Zahradnik bewiesen wurde. (Siehe Exp. Teil S. 29). Die gute Übereinstimmung der Werte bestätigt die Struktur der neuen Verbindung als die eines Lactonesters. Auch er liegt in ätherischer Lösung hauptsächlich in der Enolform vor, wie das Maximum bei 260 m μ zeigt, während in wässriger Lösung die Ketonform überwiegt, was sich aus der Lage des Maximums bei 300 mμ ergibt (10).

Den Grund für die im Verhältnis zur Darstellung des α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolactones schlechte Ausbeute darf man wohl in der Reaktionsträgheit der Carbonylgruppe des Ketones erblicken. Wie die folgende Gegenüberstellung der Ausbeuten von Kondensationen des Oxalessigesters mit einigen Ketonen zeigt,

Aceton	55 %
Methyläthylketon	21 %
Diäthylketon	12 %

nimmt die Reaktionsfähigkeit mit fortschreitender Substitution der Methyl-Gruppe durch andere Alkyl-Gruppen ab.

III. α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton:

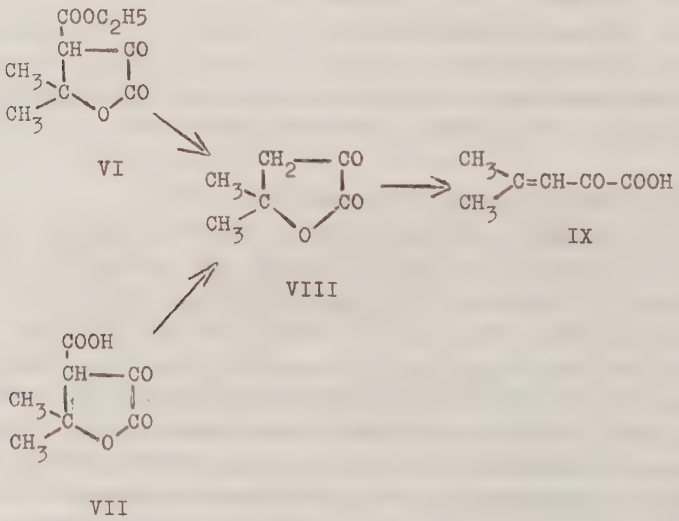
Für die Gewinnung der Isopropylidenbrenztraubensäure war es nun von besonderem Interesse, einen brauchbaren Weg zur Darstellung dieser Lactonsäure zu finden. Sie wurde erstmals von Zahradnik beschrieben, der sie nur in sehr geringer Ausbeute als Nebenprodukt bei der Bildung des entsprechenden Lactonesters erhalten hatte. Eine direkte Darstellung gelang ihm jedoch nicht. So ergaben seine Versuche, ausgeführt unter Anwendung von 62%iger Schwefelsäure, stets Produkte von dem Äquivalentgewicht 102, was einem Gehalt von annähernd 39 % an gesuchter Lactonsäure (172) entspricht. Eine präparative Abtrennung der in überwiegender Menge entstandenen Oxyfumarsäure war nicht möglich.

Es wurde versucht, durch Variation der anzuwendenden Acetonmenge der Reaktionstemperatur und der Zeit Bedingungen herauszufinden, unter denen eine maximale Ausbeute an reiner Lactonsäure entsteht.

Für die Darstellung des α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolactones ergab sich als günstigste Bedingung: Einsatz der achtfachen Menge an Aceton und Ablauf der Kondensation bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Tagen. Die Isolierung erfolgte durch einfaches Absaugen und Umkristallisieren aus Äther + Petroläther. Ausbeute: 56 % d.Th.

Die Säure hat einen Zersetzungspunkt von 146-147°. Bei Erwärmen mit Anilin erfolgt unter Decarboxylierung Bildung des Aniles des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones. Schmp. 111°. Der Mischschmelzpunkt mit aus dem Lacton selbst dargestelltem Anil war unverändert.

Die schon bei der Darstellung der Lactonester beobachtete Abnahme der Reaktionsfähigkeit der Ketone trat auch bei Versuchen, mit Hilfe der beschriebenen Reaktion zu weiteren Lactonsäuren zu gelangen, in Erscheinung. Es wurden hier nur Öle erhalten, die einer weiteren Aufarbeitung nicht zugänglich waren.



C. Spaltungen

I. α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton.

Nachdem es gelungen war, durch Kondensation von Oxalessigester mit Aceton das α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton (VI) und die entsprechende Lactonsäure (VII) in einer Ausbeute von 55 % darzustellen, bestand der nächste Schritt in der Spaltung dieser beiden Stoffe zum α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton (VIII).

Die im Falle des Lactonesters unter Anwendung von verdünnter Salzsäure bei 110° ausgeführte Ketonspaltung verlief mit einer Ausbeute von 67 bis 69 %.

Die Hauptmenge des Lactones wurde durch einfache Decarboxylierung der Lactonsäure in siedendem Wasser dargestellt. Ausbeute: 88 bis 90 % d.Th.

Das Lacton bildet ein grüngelbes Öl und erstarrt bei Kühlung mit Eiswasser. Die Reinigung erfolgte durch fraktionierte Destillation über eine Kolonne, wobei die gelben Anteile überwiegend mit dem Vorlauf abgetrennt werden konnten.

Als Ketoverbindung bildet es ein aus Alkohol in feinen gelben Nädelchen kristallisierendes 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat vom Zersetzungspunkt 213°.

Mit Anilin wird das aus Alkohol in farblosen, flachen Nadeln kristallisierende Anil (XI) (6) vom Schmelzpunkt 111° erhalten, dessen Zusammensetzung durch eine Analyse bewiesen wurde.

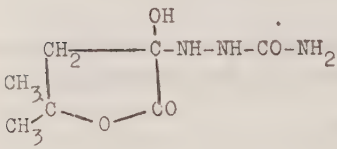
Wie die Rotfärbung mit Eisenchlorid zeigt, liegt das Lacton in wässriger Lösung vorwiegend in der Enolform vor, die auch für die folgenden Reaktionen bestimmend ist.

So ergab die Umsetzung mit Semicarbazid in wässriger Lösung, wie durch eine Analyse bestätigt wurde, eine durch einfache Addition des Semicarbazides an die Enol-Doppelbindung des Lactones entstandene Verbindung (X). Sie kristallisiert in langen, farblosen Nadeln und enthält 1 Mol Kristallwasser. Schmelzpunkt: 218-219° (Zers.). Gestützt wird eine derartige Formulierung dieser und auch der folgenden Reaktion durch Beobachtungen Heitaro Obaras (11), der ähnliche Verbindungen für das einfache α-Oxo-β-carbäthoxy-γ-butyrolacton beschreibt.

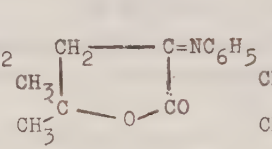
Zur weiteren Charakterisierung wurde das Lacton nach D.C. Morrison (12) in essigsaurer Lösung mit ortho-Phenylendiamin

zur Reaktion gebracht. Wie eine Analyse ergab, reagierte ein Mol Diamin mit einem Mol Lacton unter Abspaltung von nur einem Mol Wasser, so daß man auch hier eine Addition der zweiten Aminogruppe an die Enol-Doppelbindung annehmen darf (XII). Die Substanz kristallisiert aus Alkohol in derben Nadeln vom Schmelzpunkt 157-159° unter Zersetzung.

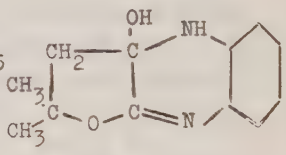
In alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Natrium behandelt, bildet das Lacton ein aus absolutem Alkohol in feinen, farblosen Nadeln kristallisierendes Natriumenolat. Es ist in den meisten Alkoholen löslich und wandelt sich beim Kochen in das Natriumsalz der Isopropylidenbrenztraubensäure um.



X



XI



XII

Versuch einer Kondensation von Aceton mit Brenztraubensäure.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer direkten Darstellung des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyroalactones, wie sie schon von G.Hesse (7) ohne nähere Angaben der Reaktionsbesingungen erwähnt wird, erschien es doch lohnend, die Kondensation nochmals zu versuchen.

0,125 Mol Brenztraubensäure und 0,4 Mol Aceton wurden in Gegenwart von 0,55 Mol Bortrifluorid-Ätherat bei -70 bis 10°C zur Reaktion gebracht. Nach anschließender Hydrolyse des Bortrifluorids und Ausäthern ergab die Destillation eine gelbe ölige Substanz, die sich größtenteils in Wasser löste und mit Eisenchlorid eine Rotfärbung zeigte. Das Semicarbazid-Derivat schmolz wie das des Lactones bei 218-219° unter Zersetzung. Der Mischschmelzpunkt beider war unverändert. Die Ausbeute an Lacton betrug annähernd 3 % der Theorie. Hervorzuheben ist, daß unter den oben angewandten Bedingungen im Gegensatz zu der von Zahrednik (6) mittels Aluminiumchlorid ausgeführten Synthese der Isobutylidenbrenztraubensäure an Stelle der demnach zu erwartenden Isopropylidenbrenztraubensäure deren isomeres Lacton entstanden ist.

Wie die niedrige Ausbeute zeigt, sind die Ketone einer derartigen Kondensationsreaktion mit Brenztraubensäure weit weniger zugänglich, als mit Oxalessigester. Aus dem schon erwähnten Versuch von O. Döbner (8), bei dem ja an Stelle der Crabonylgruppe des Acetons dessen Methylgruppen mit der Brenztraubensäure reagierten, kann man wohl schließen, daß auch im vorliegenden Falle die Reaktion überwiegend durch die Trägheit der Carbonylgruppe des Ketones behindert wird. Ergänzt wird dieser Befund durch die von R. Kuhn und K. Dury (36) beschriebene Reaktion von Brembrenztraubensäureester mit Zink in Aceton, die unter Abspaltung von Brom lediglich zum α, α'-Dioxymuconsäurediäthylester führt. Eigene im Sinne einer Reformatzki-Reaktion ausgeführte Versuche ergaben, daß auch bei Anwendung von Cyclohexanon oder Diäthylketon in Benzol dieser Ester entsteht, ohne daß ein anderweitiges Kondensationsprodukt gefaßt werden konnte. Andererseits führt das Fehlen eines Ketones zur Verharzung des Reaktionsgemisches.

II. Isopropylidenbrenztraubensäure.

a) Wie schon auf Seite 6 angedeutet, besteht der letzte Schritt zu ihrer Darstellung in einer geeigneten Öffnung des Lactonringes. Die ersten derartigen Versuche, von Zahradnik in siedendem Äthanol mit Natriumäthylat ausgeführt, ergaben das in Äthanol unlösliche Natriumsalz der Isopropylidenbrenztraubensäure. Die freie Säure wurde durch Ansäuern mit der berechneten Menge Salzsäure, Ausäthern und schließliche Destillation im Hochvakuum isoliert.

Bei der Wiederholung dieser Versuche waren die Ergebnisse recht wechselnd. Es wurde zwar in allen Fällen eine in siedendem Alkohol unlösliche Natriumverbindung erhalten, jedoch trat häufig im Verlaufe der weiteren Aufarbeitung schon bei Beginn der Destillation unter Aufschäumen Zersetzung des Rohproduktes ein.

Die eingehende Untersuchung der Reaktion ergab, daß für einen erfolgreichen Ablauf der Alkoholatspaltung ein Absinken des p_H-Wertes auf 8 ausschlaggebend ist. Dann beginnt augenblicklich die Abscheidung des amorphen durch Verunreinigungen leicht gelbgrünen Natriumsalzes der Isopropylidenbrenztraubensäure,

das auch einer weiteren Aufarbeitung zugänglich ist. Die jeweils einzusetzende Menge an Natrium ist stark vom Reinheitsgrad des Lactones abhängig. Führt doch ein Überschuß an Alkali zur Zersetzung der angestrebten Säure. Es erwies sich als vorteilhaft, stets einen Unterschuß an Natrium zur Anwendung zu bringen. Eine Reinigung des Natriumsalzes durch Umkristallisation oder Umfällen war nicht möglich.

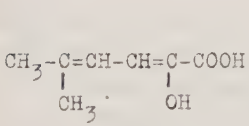
Für die Zerlegung des Salzes wurde ein Kationenaustauscher (Lewatit KS) angewandt. Als Indikator diente Eisenchlorid, mit dem die Säure unter diesen Bedingungen eines intensive Violettfärbung gibt. Die Isolierung erfolgte nach Aussalzen und Aufnehmen in Äther in der schon beschriebenen Weise. Während die Umwandlung selbst mit einer Ausbeute von annähernd 82% verläuft, wie durch Darstellung des Cyclohexylammoniumsalzes bewiesen werden konnte, läßt sich die Säure zu 61 % der Theorie isolieren.

Sie bildet zunächst eine grünlichgelbe, kristalline Masse. Ihre Handhabung wird dadurch erschwert, daß die sehr hygroskopisch und autoxydabel ist. An der Luft zerfließt sie schon nach wenigen Sekunden. In einem luftgefüllten Kolben aufbewahrt, zersetzt sie sich allmählich unter Bildung eines zähen, braunen Öles, das sich nicht mehr destillieren läßt. Mehrere Wochen unverändert haltbar ist sie nur in einem evakuierten Kolben im Kühlschrank. Daher war es auch nicht möglich, allein durch Destillation oder Sublimation ein analysenreines Präparat zu erhalten.

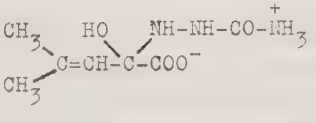
Dieses ließ sich über die Darstellung und Reinigung des Cyclohexylammoniumsalzes erreichen. Das durch Zusammengabe der Komponenten in ätherischer Lösung gewonnene Salz war nach dreimaliger Umkristallisation aus wenig Methanol analysenrein. Es bildet hellgelbgrüne Nadeln, die sich ab 140° unter Verfärbung zu zersetzen beginnen. Anschließend erfolgte die Zerlegung des Salzes in wässriger Lösung unter Anwendung des Kationenaustauschers. Die weitere übliche Aufarbeitung ergab nach dreimaliger Destillation die analysenreine Säure Sie bildet große, grüngelbliche, teils verwachsene Tafeln und flache Prismen vom Schmelzpunkt 30-31° (eingeschmolzen). Die grüngelbe Farbe ist nicht eine Eigenschaft der Säure, wie ihre Absorption mit Maximum bei 265 mμ zeigt, sondern auf nicht zu entfernende, die

Verbrennungsanalyse nicht beeinflussende Verunreinigungen zurückzuführen.

Schon hier sei auf einige Unterschiede in ihren Eigenschaften gegenüber denen der als Beispiel für die Alkylidenbrenztraubensäuren eingehend beschriebenen Isobutylidentraubensäure (XIII) (6) hingewiesen. Diese stellt eine farblose, in Wasser nur wenig lösliche Substanz dar, die auch in Alkohol mit Eisenchlorid eine Grünfärbung gibt und von der sich sogar Enol-Derivate darstellen lassen. Demgegenüber ist die Isopropylidenbrenztraubensäure in Wasser sehr leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid nur in wässriger, nicht jedoch in alkoholischer Lösung die typische Violettfärbung. In ätherischer Lösung mit Diazoäthan umgesetzt entsteht lediglich der Äthylester und kein Enoläther. Daraus darf man wohl schließen, daß die Isopropylidenbrenztraubensäure zum Unterschied von der Isobutylidenbrenztraubensäure bevorzugt als Keto-Verbindung reagiert



XIII



XIV

Die Umsetzung mit Ammoniak in Äther ergab das Ammoniumsalz Zunächst als amorphe Substanz erhalten, bildet es nach Reinigung durch Vakuumsublimation grünlichgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 133-134° unter Zersetzung. Es ist in Wasser sehr leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid die charakteristische Violettfärbung.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat (6) der Säure kristallisiert aus verdünntem Äthanol in orangen Nadeln. Schmp. 198-199° (Zers.).

In wässriger Lösung dargestellt bildet das Oxim, aus einem Gemisch von Essigester und Cyclohexan umkristallisiert, kleine, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 132-134° (Zers.).

Die Umsetzung der Säure mit Semicarbazid in wässriger Lösung führt zu einer aus Wasser in farblosen, an den Enden abgeschnittenen Nadeln kristallisierenden Substanz mit dem Zersetzungspunkt 184-186°. Die Analyse zeigte ein Mol Wasser mehr, als der Semicarbazon-Zusammensetzung entspricht. Dieses l[illegible]

sich auch durch Trocknen im Vakuum bei 150° nicht entfernen. Wie die folgende Reaktion zeigt, ist offenbar eine Addition des Semicarbazides an die Säure erfolgt (XIV). Durch längeres Erhitzen der wässrigen Lösung dieses Produktes zum Sieden tritt bei allmählichem Anstieg des p_H-Wertes auf 6 bis 7 eine Umwandlung in das aus dem α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton erhaltene Semicarbazid-Derivat ein. Der Mischschmelzpunkt mit dem Lacton-Derivat zeigte keine Depression. Die Analyse bestätigte die unveränderte Zusammensetzung der Substanz und damit die gleiche Konstitution, wie sie für das Derivat des Lactones bewiesen wurde.

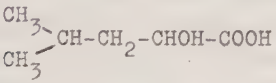
Über eine Bestätigung der für das Semicarbazid-Derivat angenommenen Konstitution (XIV) hinaus beansprucht diese Reaktion noch insofern besonderes Interesse, als bei ihr erstmals die Möglichkeit einer Lactonisierung der Säure beobachtet werden konnte.

b) Die Hydrierung der Isopropylidenbrenztraubensäure erfolgte zunächst in Eisessig unter Verwendung von Platinoxyd oder Palladium auf Bariumsulfat als Katalysator. Es wurden jeweils 2 Mole Wasserstoff aufgenommen und die erhaltene Substanz zeigte nach Reinigung durch Vakuumsublimation einen Schmelzpunkt von 76-77°, wie er von H. Scheibler und A.S. Wheeler (13) für die α-Oxyisocapronäsure (XV) angegeben wird. Der Mischschmelzpunkt mit Vergleichssubstanz zeigte keine Depression.

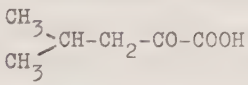
Eine selektive Hydrierung der Äthylendoppelbindung gelang, indem Platinoxyd in Äthanol suspendiert mit Wssserstoff reduziert, anschließend die Säure in absolutem Alkohol gelöst hinzugefügt und hydriert wurde. Aus dem Produkt ließen sich ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 156-157° und ein Phenylhydrazon, Schmp. 150°, darstellen. Nach R. Condsen, A.A. Gordon, A.I.P. Martin (14), St. Goldschmidt und K.Strauss (15) entsprechen diese Schmelzpunkte denen der entsprechenden Derivate der α-Ketoisocapronsäure (XVI).

Ergänzt wird dieser Befund durch die Oxydation der Isopropylidenbrenztraubensäure mit Silberoxyd. Während sich in dem entweichenden Gas Kohlendioxyd nachweisen ließ, wurde als Reaktionsprodukt eine Substanz erhalten, die nach Vakuumsublimation bei 71-72° schmolz und durch den unveränderten Mischschmelzpunkt

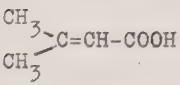
mit vorhandener Vergleichssubstanz als β,β-Dimethylacrylsäure identifiziert werden konnte (XVII).



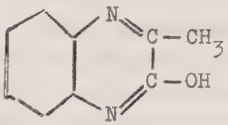
XV



XVI



XVII



XVIII

Damit ist also bewiesen, daß die Isopropylidenbrenztraubensäure die für sie angenommene Konstitution besitzt.

Die gleiche Bruttozusammensetzung hat, wie eingangs erwähnt, auch eine von R. Kuhn und H. Trischmann (9) als vermutliche Isopropylidenbrenztraubensäure beschriebene Verbindung. Außer der Darstellung sind weitere Reaktionen, die Rückschlüsse auf ihre Struktur erlauben, nicht beschrieben. Nur Verbrennungsanalyse und Äquivalentgewicht werden angegeben. Nach den Ergebnissen meiner Arbeit muß dieser Verbindung eine andere Konstitution zukommen. So schmilzt sie im Gegensatz zu der hier beschriebenen Säure (Schmp. 30-31°) bei 126-127°, zeigt keine Färbung mit Eisenchlorid und kuppelt auch nicht mit Diazobenzolsulfonsäure. Außerdem kann der von den Autoren zur Darstellung u.a. benutzte Weg über die Verseifung des Nitriles der "Isopropylidenbrenztraubensäure" mittels konzentrierter Salzsäure nach unseren Erfahrungen nur zum α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton und nicht zur Säure führen.

Die leichte Spaltbarkeit der Isopropylidenbrenztraubensäure offenbart sich in den folgenden beiden Reaktionen:

Wird die Säure kurze Zeit mit überschüssiger Natronlauge gekocht, so tritt unter Braunfärbung Zersetzung ein. Durch anschließende Destillation isoliert, ließ sich das bei der Reaktion entstandene Aceton als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 126-127°) identifizieren. Die zweite bei der Spaltung entstehende Komponente konnte unter diesen Bedingungen nicht gefaßt werden.

Hierüber gibt die Reaktion mit ortho-Phenylendiamin Aufschluß. Während, wie erwähnt, das Lacton schon in der Kälte in essigsaurer Lösung das in seinem Falle erwartete Kondensationsprodukt bildet, reagiert die Säure erst nach Erwärmen auf dem Wasserbad unter allmählicher Abscheidung einer in feinen Nadeln kristallisierenden Substanz vom Schmelzpunkt 245-246° (Zers.). Nach O. Hinsberg (17) handelt es sich dabei um das 2-Methylchinoxalinol-(3) (XVIII), ein Kondensationsprodukt der Brenztraubensäure mit ortho-Phenylendiamin. Die zur Kontrolle aus Brenztraubensäure selbst dargestellte Verbindung, sowie die Mischung beider Substanzen zeigten einen Zersetzungspunkt von 245-246°. Somit darf man annehmen, daß bei der hydrolytischen Spaltung der Isopropylidenbrenztraubensäure neben dem Aceton auch Brenztraubensäure entsteht. Auffallend ist, daß die Isopropylidenbrenztraubensäure unter den für α-Ketosäuren allgemein anwendbaren Bedingungen (12) mit dem Amin nicht reagiert, sondern nur unter solchen, die gleichzeitig zu ihrer Spaltung führen. Konnte doch in keinem Falle die primäre Bildung eines schwerlöslichen Zwischenproduktes beobachtet werden.

Wird die Isopropylidenbrenztraubensäure in alkalischer Lösung mit p-Diazobenzolsulfonsäure behandelt, so erfolgt unter Rotfärbung Kupplung.

Besonderes Interesse bot nun im Zusammenhang mit einer möglichen Decarboxylierung die Reaktion mit Anilin. Wies doch schon C. Böttinger (19;20) auf einen starken Einfluß des Anilins auf die Geschwindigkeit der Brenztraubensäuredecarboxylierung hin, was später von H. v. Euler und Mitarbeitern (18) auch an anderen α-Ketosäuren erneut untersucht und bestätigt wurde. Demgemäß wurden zunächst Isopropylidenbrenztraubensäure und Anilin im Verhältnis 2:1 im siedenden Wasserbad zur Reaktion gebracht. Es trat auch bei längerem Erwärmen keine Decarboxylierung ein. Dieser, sowie der mit der doppelten Menge Anilin ausgeführte Ansatz führten zu einer bei 109° schmelzenden Verbindung, die durch Mischschmelzpunkt als das Anil des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones identifiziert werden konnte. Bei niederer Temperatur ausgeführt wurde hingegen eine uneinheitliche Substanz erhalten.

Durch Anwendung von absolutem Äther als Reaktionsmedium ließ sich Einblick in obige Reaktionsfolge gewinnen. Zunächst

konnte durch einfache Zusammengabe der Komponenten eine aus absolutem Äther in grünlichgelben Nadeln kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 92° erhalten werden. Ihre leichte Wasserlöslichkeit, die Violettfärbung mit Eisenchlorid und das in salzsaurer Lösung entstehende 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat der Isopropylidenbrenztraubensäure deuten darauf hin, daß es sich um das Aniliniumsalz der Säure handelt. Im Gegensatz zu den schon beschriebenen Salzen ist dieses nur im Vakuum längere Zeit haltbar. An der Luft erfolgt allmähliche Zersetzung. Wie Versuche der Umkristallisation aus Chloroform oder Methanol zeigten, wandelt sich das Aniliniumsalz schon bei der Siedetemperatur dieser Lösungsmittel in das Anil des Lactones um. Hatte doch die gereinigte, jetzt in Wasser schwer lösliche Substanz stets einen Schmelzpunkt von 110°. Somit darf man annehmen, daß bei der Reaktion ohne Äther über die Stufe des anfangs gebildeten Salzes hinweg eine Lactonisierung der Säure erfolgt, deren Anil dann bei so niedriger Temperatur (100°) nicht mehr zu decarboxylieren vermag. Hervorzuheben sind hier die im Gegensatz zum Cyclohexylammoniumsalz für die Umwandlung des Aniliniumsalzes schon ausreichenden milden Bedingungen. Läßt sich ersteres doch bequem aus Methanol umkristallisieren und bildet es erst nach längerem Kochen in wässriger Lösung das Lacton.

c) Umwandlung: Säure-Lacton.

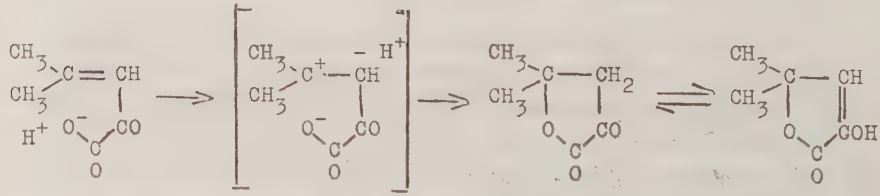
Diese bei der Untersuchung des Semicarbazid-Derivates erstmals beobachtete und bei der Reaktion mit Anilin erneut festgestellte Umwandlung von Derivaten der Isopropylidenbrenztraubensäure in die des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones legte nun nahe, die Möglichkeit einer Lactonisierung auch an der Säure selbst zu prüfen.

Das geschah zunächst durch längeres Kochen einer wässrigen Lösung unter Stickstoff am Rückfluß. Die eintretende Umwandlung ließ sich dadurch verfolgen, daß in gewissen Zeitabständen Proben der Reaktionslösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in verdünnter Salzsäure versetzt wurden. Schon nach zwei Stunden konnte eine säurederivatfreie Verbindung des Lactones erhalten werden. Eine weitere Bestätigung brachte das Semicarbazid-Derivat, dessen Mischschmelzpunkt mit der aus dem

Lacton selbst dargestellten Verbindung unverändert war. Weitere mit verdünnter Schwefelsäure und Salzsäure unter den gleichen Bedingungen ausgeführte Versuche zeigten, daß die Umwandlung bei Gegenwart von Säuren nahezu doppelt so schnell verläuft. Konnten doch schon nach einer Stunde reine Lacton-Derivate erhalten werden. Bei all diesen Reaktionen war eine Kohlendioxydentwicklung als Zeichen einer Zersetzung nicht zu beobachten.

Besondere Bedeutung gewinnt diese Reaktion dadurch, daß die Isopropylidenbrenztraubensäure die erste reinaliphatische Alkylidenbrenztraubensäure darstellt, bei der es möglich ist, beide Formen ineinander zu überführen. Diese Art der Isomerie wurde nach E.D. Stecker und A. Clements (21) erstmals von M. Reimer (22) an parasubstituierten β-Brombenzylidenbrenztraubensäuren beobachtet und von H.C. Brown (23) als solche erkannt. So lassen sich auch diese Ketosäuren, die, wie aus den angegebenen Spektren hervorgeht, nicht enolisiert sind, durch Kochen in saurer Lösung in die entsprechenden Lactone umwandeln, die schon bei Schütteln mit Sodalösung wieder die Salze der Säuren ergeben.

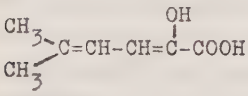
In Anlehnung an den von E.E. van Tamelen und M. Shamma (26) in Übereinstimmung mit R.P. Linstead (27) für die durch Jod katalysierte Lactonisierung einiger β-γ- und γ-δ- ungesättigter Carbonsäuren angegebenen Reaktionsmechanismus könnte man sich den Vorgang der Lactonisierung hier etwa folgendermaßen vorstellen:



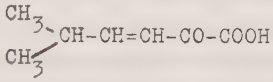
Unter dem Einfluß eines Protons erfolgt zunächst eine heteropolare Aufspaltung der Doppelbindung, wobei das tertiäre γ-C-Atom zum Träger einer positiven Ladung wird. Die anschließende Addition des Carboxylat-Anions bewirkt den Ringschluß zum Lacton, dessen Ketoform mit der Enolform im Gleichgewicht steht. Wie aus der Formulierung hervorgeht, wird der Eintritt der Reaktion einerseits durch die beiden am γ-C-Atom befindlichen Methylgruppen erleichtert, deren elektronenabstoßende

Wirkung ja die Ausbildung der Carbenium-Struktur ermöglicht, andererseits durch das Entstehen eines 5-Ringes.

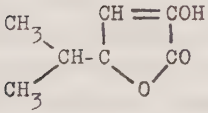
Die Umkehrung der Reaktion läßt sich,wie beschrieben, durch Behandlung des Lactones mit Natriumalkoholat erreichen Hier ist der entscheidende durch das Vorhandensein der beiden Methylgruppen ebenfalls erleichterte Schritt die Lösung der Bindung zwischen dem γ-C-Atom und dem Brückensauerstoff, wobei letzterer unter Ausbildung des Carboxylat-Anions die Elektronen wieder übernimmt.



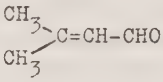
XIX



XX



XXI



XXII

Daß die Isobutylidenbrenztraubensäure und ihr isomeres Lacton (XXI) derartigen Reaktionen nicht zugänglich sind, läßt sich wohl im Falle der Ketoform der Säure (XX) und des Lactones damit erklären, daß bei ihnen durch das Vorhandensein eines Wasserstoffatomes in der γ-Stellung die Ausbildung einer Carbeniumstruktur zu sehr erschwert wird. So beschreiben H. Schinz und Mitarbeiter (24;25) eine Reihe von α-Oxo-γ-monoalkylbutyrolactonen, bei denen es ihnen nicht möglich war, durch Öffnen des Lactonringes zu den entsprechenden Alkylidenbrenztraubensäuren zu gelangen. Daß diese beständig sind, konnte F. Zahradnik (6) durch eine neue Synthese der Isobutylidenbrenztraubensäure zeigen. Wie E.D. Stecker und A. Clements (21) am Beispiel einiger β-Brombenzylidenbrenztraubensäuren zeigen konnten, läßt sich in manchen Fällen durch Einführung eines Bromatomes in β-Stellung eine entsprechende Polarisierbarkeit der Doppelbindung erreichen.

Die Isobutylidenbrenztraubensäure liegt, wie schon erwähnt, hauptsächlich in der Enolform (XIX) vor, für die eine Lactonisierung zum γ-Lacton nicht möglich ist.

d) Versuche zur Decarboxylierung:

Besonderes Interesse verdient die Isopropylidenbrenztraubensäure insofern, als sie im Falle einer möglichen Decarboxylierung als Vorstufe des β,β-Dimethylacroleins gelten kann, das ja das gleiche Grundgerüst aufweist wie das Isopren.

Als erstes wurde die Möglichkeit einer enzymatischen Spaltung unter Anwendung von getrockneter untergäriger Hefe untersucht, wobei nach C. Neuberg (28) die Brenztraubensäure als Testsubstanz und die zu überprüfende Isopropylidenbrenztraubensäure in Form ihrer Natriumsalze zum Einsatz kamen. Der Ablauf der Gärung ließ sich durch volumetrische Messung des über Quecksilber aufgefangenen Kohlendioxyds verfolgen. Die Aufarbeitung der Ansätze erfolgte jeweils durch einfache Destillation im schwachen Stickstoffstrom nach Zugabe von Calciumcarbonat, indem das Destillat in salzsaurer Dinitrophenylhydrazin-Lösung aufgefangen wurde.

Während bei Einsatz von Brenztraubensäure deutliche Gärung sichtbar war und sich der entstandene Acetaldehyd über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifizieren ließ, zeigten Ansätze mit einer 1%igen und 0,5%igen Lösung der Isopropylidenbrenztraubensäure keine merkliche Kohlendioxyd-Entwicklung. Die Salzlösung gab vor und nach der Hefebehandlung mit Eisenchlorid die für die Säure charakteristische Violettfärbung. In Versuchen mit lebender Hefe trat bei Anwendung von Isopropylidenbrenztraubensäure im Gegensatz zur Brenztraubensäure ebenfalls schon vorzeitige Ermüdung der Gärung ein.

Daraus geht hervor, daß eine Decarboxylierung der Isopropylidenbrenztraubensäure mit Hilfe der Carboxylase nicht in nachweisbarem Umfang eintritt. Eine analoge Feststellung konnten F.G. Fischer und O. Wiedemann (29) auch bei Versuchen mit anderen Alkylidenbrenztraubensäuren machen. Sie wiesen nach, daß der jeweils entstehende ungesättigte Aldehyd die Carboxylase und damit eine Decarboxylierung der Säuren hemmt. Man darf annehmen, daß auch bei obiger Reaktion das zu Beginn entstehende β,β-Dimethylacrolein (XXII) auf die gleiche Weise eine weitere Spaltung der Säure verhindert.

Der nächste Versuch bestand in der thermischen Spaltung des bei der Reaktion der Isopropylidenbrenztraubensäure mit Anilin in der Wärme entstehenden Anils des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones. Es wurde in Chinolin gelöst längere Zeit

unter Stickstoff erhitzt. Erst oberhalb 190° trat stürmische Entwicklung von Kohlendioxyd ein. Die nach Zugabe von verdünnter Schwefelsäure zur weiteren Aufarbeitung ausgeführte Wasserdampfdestillation ergab jedoch keine einheitliche Verbindung.

Wenn unter diesen Bedingungen auch die Isolierung des Aldehydes nicht gelang, so offenbarte der Versuchdoch die Möglichkeit einer thermischen Decarboxylierung, wie sie schon H. Schinz und A. Rossi (25) an einigen α-Oxo-γ-monoalkylbutyrolactonen selbst ausgeführt haben. Sie erhielten dabei stets die entsprechenden β-substituierten Acroleine.

So wurde zunächst das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton einer Crackdestillation unterworfen, indem die Dämpfe eine Schicht von vorgeheiztem Glasgries passieren mußten. Das aus dem Destillat dargestellte Semicarbazon hatte einen Schmelzpunkt von 218-219° unter Zersetzung, ähnlich dem von F.G Fischer und Mitarbeitern (30) für das Derivat des hier zu erwartenden β,β-Dimethylacroleins angegebenen. Während der Mischschmelzpunkt mit dem Semicarbazid-Derivat des Lactones (Schmp. 219-221°) mit 195-196° eine deutliche Depression zeigte, war er mit dem Semicarbazon des nach obigen Autoren dargestellten Aldehydes unverändert. Ergänzt wurde dieses Ergebnis durch die übereinstimmende Lage der Schmelzpunkte der 2,4-Dinitrophenylhydrazone. (Schmp. 181-182°).

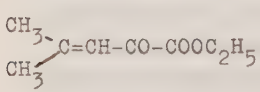
Anschließend wurde nun diese mit dem Lacton mit Erfolg ausgeführte Reaktion auf die Isopropylidenbrenztraubensäure übertragen. Bei gleichem Reaktionsverlauf bestätigten auch hier die dargestellten Derivate den Eintritt der gewünschten Decarboxylierung und die Bildung des β,β-Dimethylacroleines.

Die zunächst erfolgende Umwandlung der Säure in das stabilere Lacton zwingt jedoch auch hier zur Anwendung einer recht hohen Reaktionstemperatur, die hohe Verluste durch anderweitige Zersetzungen bedingt.

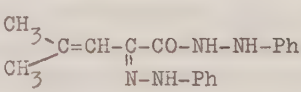
e) Isopropylidenbrenztraubensäureäthylester (XXIII):

Wie schon erwähnt, gab die Frage einer möglichen Enolisierung der Isopropylidenbrenztraubensäure Veranlassung zu der Umsetzung mit Diazoäthan, die dann zum Äthylester führte. Nach erfolgter Destillation wurde eine Ausbeute von etwa 90 % der Theorie erhalten, während sie bei der Veresterung in absolutem Äthanol mit wasserfreiem Kupfersulfat nur 29 % betrug.

Der Ester stellt eine grünlichgelbe, stechend riechende Flüssigkeit dar. Kp. 103° (16 Torr) n_D^{24} 1,4618. Die angenommene Formel wurde durch Analyse bestätigt. Wie die Säure selbst, so zeigt auch ihr Ester in alkoholischer Lösung keine charakteristische Färbung mit Eisenchlorid. Das in Äthanol dargestellte 2.4-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert in tieforangen Nadeln und schmilzt bei 136°. Bei Erhitzen des in Äthanol gelösten Esters mit Phenylhydrazin entsteht eine in farblosen, unregelmäßigen Blättchen kristallisierende Substanz. Sie ist in Alkoholen schwer löslich. Aus einer Mischung von Eisessig und Wasser umkristallisiert schmilzt sie bei 265°. Wie die Analyse zeigte, hat ein Mol Ester mit zwei Molen Phenylhydrazin unter Austritt von 1 Mol Wasser und 1 Mol Äthanol reagiert, wobei das Phenylhydrazon des Phenylhydrazides der Isopropylidenbrenztraubensäure entstanden ist (XXIV).



XXIII



XXIV

Den Beweis für die Konstitution des Esters erbrachte die unter verschiedenen Bedingungen ausgeführte Verseifung.

So entstand durch Kochen mit 2n-Salzsäure das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton, identifiziert als Semicarbazid-Derivat. Der Mischschmelzpunkt mit der aus dem Lacton selbst dargestellten Verbindung war unverändert.

Bei Erwärmen mit 2n-Natronlauge erfolgte ebenfalls Verseifung, nur wurde unter diesen Bedingungen gleichzeitig die Säure aufgespalten. Das entstandene Aceton konnte durch Destillation isoliert und als Dinitrophenylhydrazon durch Mischschmelzpunkt identifiziert werden.

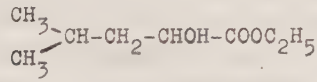
Ein derartiger gleichzeitiger Abbau der Säure ließ sich vermeiden, indem der Ester unter Eiskühlung mit 1n-Natronlauge behandelt wurde. Er ging schnell mit gelber Farbe in Lösung. Bei Ansäuern mit der berechneten Menge 1n-Salzsäure färbte sich die Lösung gelbgrün und es konnte in der schon beschriebenen Weise die Isopropylidenbrenztraubensäure als Cyclohexylammoniumsalz isoliert werden. Aus 1 g Ester wurden 1,1 g Salz, entsprechend 62 % der Theorie erhalten. Schmelzpunkt und Mischschmelz-

punkt stimmten mit dem des aus der Säure direkt dargestellten Derivates überein.

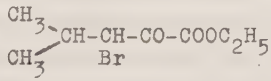
Die Möglichkeit, durch vorsichtige Verseifung des Esters zur Isopropylidenbrenztraubensäure zu gelangen, verbunden mit der relativ einfachen Handhabung desselben regte dazu an, seine Darstellung auf eine andere Weise zu versuchen. Damit wäre ein neuer Weg zu dieser Säure gefunden, dem vielleicht eine allgemeinere Bedeutung zukommen könnte.

Richtungweisend war eine von P.F. Kruse jr. und Mitarbeitern (34) beschriebene Reaktion, die es erlaubt, ausgehend von α-Oxyestern β-Brom-α-Ketoester darzustellen. Ließ doch deren Dehydrobromierung die Bildung der angestrebten Alkylidenbrenztraubensäureester erwarten.

Demgemäß bestand der erste Schritt in der Darstellung des Äthylesters der α-Oxyisocapronsäure (XXV). Wie von E Erlenmeyer (32) beschrieben, erfolgte der Aufbau der Säure ausgehend vom Isovaleraldehyd über eine Cyanhydrin-Synthese (Ausbeute 52 %). Die anschließende Behandlung mit alkoholischer Salzsäure ergab mit einer Ausbeute von 72 % deren Äthylester.



XXV



XXVI

Dieser wurde nach P.F.Kruse und Mitarbeitern in Tetrachlorkohlenstoff gelöst mit 2 Molen N-Bromsuccinimid umgesetzt, wobei in einer Ausbeute von 62% d.Th. der noch nicht beschriebene β-Brom-α-Ketoisocapronsäureäthylester entstand. Er bildet eine stechend riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 61° (0,3 Torr) $n_D^{19,5}$ 1,4605.

Besondere Aufmerksamkeit erforderte die abschließend auszuführende Dehydrobromierung, da durch die Reaktionsfähigkeit des Ausgangs- und darzustellenden Esters der Auswahl der anzuwendenden Agentien enge Grenzen gesetzt sind. In einer Reihe von Versuchen konnte schließlich in Triäthylamin die geeignete Base gefunden werden. Als Reaktionsmedium diente Benzol. Es war wichtig, in einer starken Verdünnung mit einem

großen Überschuß an Amin zu arbeiten. Neigte doch der Bromester zu Nebenreaktionen, während der Äthylester der Isopropylidenbrenztraubensäure eine derartige Behandlung nahezu unverändert überstand, wie ein Blindversuch zeigte. Die Aufarbeitung erfolgte in der für derartige Reaktionen üblichen Weise. So wurden aus 15 g Bromester 5,5 g Rohprodukt entsprechend 56 % der Theorie erhalten. Wegen der Übereinstimmung des Siedepunktes des Bromesters mit dem des darzustellenden ungesättigten Esters war eine weitere Reinigung durch fraktionierte Destillation leider nicht möglich.

Die an diesem Produkt ausgeführten Verseifungen bewiesen, daß der Äthylester der Isopropylidenbrenztraubensäure entstanden war. So konnte nach Erhitzen mit verdünnter Salzsäure das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton mit einer Ausbeute von etwa 35 % der Theorie als Semicarbazid-Derivat erhalten werden, während die Behandlung mit eiskalter 1n-Natronlauge zur Isopropylidenbrenztraubensäure führte. Sie wurde als Ammoniumsalz isoliert, das nach wiederholter Vakuumsublimation durch den Mischschmelzpunkt als solches identifiziert werden konnte.

Wenn diese Reaktionsfolge zur Darstellung der Isopropylidenbrenztraubensäure nicht die einfachste ist, so ist sie doch im Hinblick auf die mögliche Darstellung anderer Alkylidenbrenztraubensäureester von Interesse.

UV-Absorptions-Spektren des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones, der Isopropylidenbrenztraubensäure und des Isopropylidenbrenztraubensäureäthylesters.

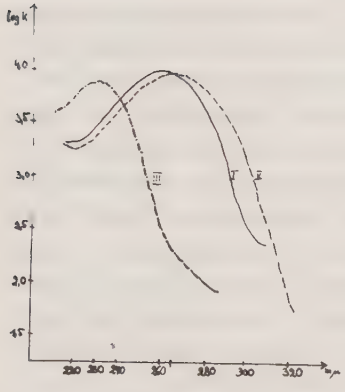


Fig 1

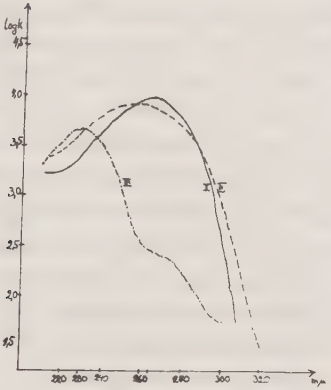


Fig 2

I Ester in n-Heptan (-----)
II Ester in Methanol (----)
III Lacton in Methanol (-.-.)

I Säure in Äther (——)
II Säure in Methanol (----)
III Lacton in Wasser (-.-.)

Das Lacton zeigt sowohl in Wasser, als auch in Methanol ein nahezu gleich hohes Maximum bei 230 mμ, wie es nach Zahradnik (6) der Enolform der α-Oxo-γ,γ-dialkylbutyrolactone entspricht. Das Absorptionsmaximum der Isopropylidenbrenztraubensäure liegt in Methanol bei 258 mμ und in Äther bei 265 mμ. Beide Kurven offenbaren einen stetigen, steilen Abfall der Absorption der Säure nach längeren Wellen hin. Das Spektrum des Esters zeigt in Methanol ein Minimum bei 220 mμ, ein Maximum bei 264 mμ und in n-Heptan ein Maximum bei 259 mμ.

D. Zusammenfassung.

Die Arbeit bezweckte in erster Linie die Untersuchung der Darstellungsweisen und der Reaktionen der Isopropylidenbrenztraubensäure.

1. Die zu den α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dialkylbutyrolactonen führende Kondensation von Oxalessigester mit Ketonen wurde unter besonderer Berücksichtigung des Acetons eingehend untersucht. Durch Zusatz von Chlorsulfonsäure zu der als Kondensationsmittel im Überschuß angewandten konzentrierten Schwefelsäure konnte im Falle des Acetons die Ausbeute an α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton von 27 auf 55 % der Theorie gesteigert werden. Ferner gelang es, mit Diäthylketon das noch nicht bekannte α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton darzustellen. Unter Anwendung von 65%iger Schwefelsäure und eines achtfachen Überschusses an Aceton ließ sich eine direkte Darstellung des für die Synthese der Isopropylidenbrenztraubensäure gebrauchten α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolactones verwirklichen. Dessen Decarboxylierung (6) führte mit einer Ausbeute von 90% zum α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton.

2. Der Versuch einer direkten Kondensation von Brenztraubensäure mit Aceton mit Hilfe von Bortrifluorid-Ätherat ergab dieses Lacton in einer Ausbeute von nur 3 %.

3. Wie die Untersuchung zeigte, nehmen die Ausbeuten bei der Kondensation von Oxalessigester mit Ketonen in der Reihenfolge Aceton (55%), Methyläthylketon (21%)(6), Diäthylketon (12%), d.h. mit fortschreitender Substitution der Methyl- durch Äthylgruppen ab.

4. Für die Umwandlung des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones in die Isopropylidenbrenztraubensäure erwies es sich als unerläßlich, einen kleinen Unterschuß an Natriumalkoholat einzusetzen. Die Öffnung des Lactonringes erfolgt zu 82 %; die Isopropylidenbrenztraubensäure läßt sich in einer Ausbeute von 61% der Theorie isolieren. Ihre Reinigung gelang über ihr Cyclohexylammoniumsalz, das mit Hilfe des Kationenaustauschers Lewatit KS zerlegt wurde.

5. Den Beweis für die Konstitution des Isopropylidenbrenztraubensäure erbrachte einerseits die katalytische Hydrierung, indem hier sowohl die α-Oxyisocapronsäure, als auch die α-Ketoisocapronsäure erhalten werden konnten, andererseits die Oxydation mit Silberoxyd, die die β,β-Dimethylacrylsäure ergab. Die Behandlung mit Alkali führt zur Aufspaltung der Doppelbindung unter Bildung von Aceton.

6. Die Isopropylidenbrenztraubensäure zeichnet sich vor anderen schon beschriebenen Alkylidenbrenztraubensäuren dadurch aus, daß sie innerhalb eines Keto-Enolgleichgewichtes bevorzugt als Keto-Verbindung reagiert. So entsteht bei der Reaktion mit Diazoäthan lediglich der Äthylester. Als Enol kuppelt sie mit p-Diazobenzolsulfonsäure und gibt nur in wässriger Lösung eine Violettfärbung mit Eisenchlorid.

7. Die Säure läßt sich in einer durch H^+-Ionen katalysierten Reaktion wieder in das Lacton zurückverwandeln. Bei der Isobutylidenbrenztraubensäure, die vorwiegend in der Enolform vorliegt, konnte hingegen eine derartige Reaktion nicht beobachtet werden.

8. Eine Decarboxylierung der Isopropylidenbrenztraubensäure ließ sich nur auf dem Wege einer thermischen Spaltung erreichen. Als Reaktionsprodukt konnte das erwartete β,β-Dimethylacrolein als Semicarbazon identifiziert werden. Auch das Lacton läßt sich nur durch Cracken in Kohlendioxyd und den Aldehyd überführen. Die Carboxylase der Hefe war ohne Wirkung.

9. Der Isopropylidenbrenztraubensäureäthylester liefert bei der sauren Verseifung das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton, während sich bei vorsichtiger Behandlung mit Alkali auch die Säure selbst bildet. Für den Ester wurde eine neue Synthese gefunden. Ausgehend vom α-Oxyisocapronsäureäthylester ließ sich durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid der noch nicht beschriebene β-Brom-α-Ketoisocapronsäureester gewinnen. Dessen Dehydrobromierung mit Triäthylamin in Benzol führte zum rohen Isopropylidenbrenztraubensäureäthylester.

Experimenteller Teil

A. Oxalessigester:

Dessen Darstellung erfolgte nach Bedarf durch Zerlegung seines Natriumenolates, das von den "Farbwerken Höchst" geliefert worden war.
720 g des Natriumoxalessigesters wurden in einem Scheidetrichter mit einer Mischung von 450 ml konzentrierter Salzsäure und 700 g gestoßenem Eis übergossen. Nach Überschichten mit 800 ml Äther wurde 20 Minuten lang gut durchgeschüttelt. Darauf erfolgte Abtrennung der wässrigen Schicht. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers ergab die in zwei Portionen ausgeführte Vakuumdestillation etwa 450 g, entspr. 67 % der Theorie an Oxalessigester. Kp 95-96° bei 1,5 Torr, n_D 1,4540.

B. I. α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton (VII).

38 g (0,2 Mol) Oxalessigester gelöst in 80 ml (1,1 Mol) Aceton wurden bei -10°C langsam in 85 ml konzentrierter Schwefelsäure (Dichte 1,86) eingetropft (1 Std.). Im Verlaufe von weiteren 4 bis 5 Stunden erfolgte dann ebenfalls bei -10° C tropfenweise Zugabe von 15 ml Chlorsulfonsäure. Die so erhaltene Reaktionsmischung war orange gefärbt. Der Kolben wurde darauf mit einem Chlorcalciumrohr versehen und für 10 Tage in den Kühlschrank gestellt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung auf 300 g Eis gegossen und ausgeäthert. Zur ersten Reinigung der ätherischen Lösung erfolgte dann dreimaliges Ausschütteln mit je 10 ml 2n-Sodalösung, wobei eine Aufhellung der Farbe eintrat. Durch folgende Zugabe von 4n-Sodalösung ließ sich nun der Lactonester als farbloses Natriumsalz ausfällen. Nach Absaugen und Waschen mit 4n-Sodalösung und Äther wurde es in einem Scheidetrichter mit frischem Äther übergossen, mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert und noch zweimal ausgeäthert. Aus der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung konnten nach Verdampfen des Äthers 25 g des rohen Lactonesters als festes, nahezu farbloses, kristallines Produkt er-

Ersatz der Chlorsulfonsäure durch Bortrifluorid:

19 g Oxalessigester gemischt mit 40 ml Aceton wurden bei -10° C langsam in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure eingetropft. Bei weiterer guter Kühlung wurde die so erhaltene Reaktionsmischung mit Bortrifluorid gesättigt. Die Lösung war tiefgelb und nach 24 Stunden schon rot. Am 10ten Tage wurde die Reaktionslösung auf 200 g Eis gegossen und bis zu einem p_H-Wert 5 bis 6 mit verdünnter Natronlauge, darauf mit Natriumacetat und schließlich mit konzentrierter Salzsäure versetzt, bis der p_H-Wert 1 erreicht war. Jetzt wurde ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung ließ sich dann in der schon geschilderten Weise über das Natriumenolat der Lactonester isolieren. Es wurden 5 g, entsprechend 22 % der Theorie an Rohprodukt erhalten. Diese Ausbeute entspricht somit nur derjenigen, die bei der Anwendung von konzentrierter Schwefelsäure alleine erhalten wird.

B II. α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton (II $R_1=R_2=C_2H_5$); Diäthylketon (31):

Das Magnesiumsalz aus 500 g Propionsäurem getrocknet bei 120-150°, wurde in einer Kupferretorte zersetzt. Die Ausbeute an Keton betrug 189 g, entsprechend 65 % d.Th. Siedp. 101-102° n_D 1,3926.

a) Die Kondensation:

38 g (0,2 Mol) Oxalessigester und 45 g (0,5 Mol) Diäthylketon wurden in der oben beschriebenen Weise miteinander zur Reaktion gebracht. Nur stand hier die anfangs gelbe Reaktionsmischung 10 Tage bei einer Raumtemperatur von +5° bis +10°C. Es hatte sich in dieser Zeit wenig Oxyfumarsäure abgeschieden. Von ihr wurde abgesaugt und das Filtrat auf 300 g Eis gegeben. Dabei schied sich an der Oberfläche ein dunkelgelbes Öl ab. Es wurde in Äther aufgenommen, noch zweimal nachgeäthert und schließlich mit 4n-Sodalösung versetzt. Die ätherische Lösung entfärbte sich allmählich. Erst nach Stunden trat langsame Abscheidung des voluminösen Natriumenolates ein. Durch kräftiges Schütteln verwandelte sich die ganze ätherische Lösung in einen Brei. Nach Absaugen und Waschen mit

4n-Sodalösung und Äther konnte das Enolat vereunreinigt durch Soda als farblose Substanz erhalten werden. Die Ausbeute betrug 32 g. Die weitere wie oben ausgeführte Aufarbeitung ergab 16,5 g eines dunkelgelben Öles. Das Produkt ging bei 117-121° (0,05 Torr) über. Es war ein farbloses Öl, das kurz darauf zu einer kristallinen Masse erstarrte. Die Ausbeute betrug 5,5 g, entsprechend 12 % d.Th. Der Rest verharzte. Bei nochmaliger Vakuumdestillation wurde neben wenig Vorlauf und Rückstand die Hauptfraktion mit einem Siedp. 108° bei 0,05 Torr n_D1,4828 als farbloses schon nach kurzer Zeit erstarrendes Öl erhalten.

Der Lactonester ist leicht löslich in Benzol, Aceton, Methanol und Äther, weniger in Ligroin und schwerlöslich in Petroläther und Wasser. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus einer Mischung von Ligroin und Petroläther im Verhältnis 1:1 konnte die Verbindung analysenrein erhalten werden. Schmp. 57°. Sie kristallisiert in derben, oft verzwillingten Nadeln. Sie wurde zur Analyse+) 5 Stunden bei 60° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

4,728 mg:	10,085 mg CO_2		2,99 mg H_2O+)	
$C_{11}H_{16}O_5$ (228,14)	ber. C	57,91	H	7,08
	gef.	58,21		7,07

Aus mehreren zur Darstellung des α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolactones ausgeführten Versuchen geht hervor, daß es wichtig ist, für den Reaktionsablauf eine bestimmte Temperatur einzuhalten. Wurde doch bei 0° bis +4° (Kühlschranktemperatur) kein Produkt erhalten. Bei 15 bis 25° waren die Ausbeuten auch geringer. Eine Veränderung der eingesetzten Mengen an Keton oder Chlorsulfonsäure brachte auch keine Verbesserung der Ausbeute.

UV-Absorptionsspektren:

Die folgenden Angaben stellen die Wellenlängen der Maxima und Minima mit den zugehörigen logk-Werten dar.

+) Alle in dieser Arbeit wiedergegebenen C-, H-, N- und Br-Analysen wurden von der Firma Dr. A. Schoeller, Kronach /Ofr. als Mikrobestimmung ausgeführt.

α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton:			
In Wasser mit 2% Methanol	$1 \cdot 10^{-4}$ m	225 (3,29)	303 (3,92)
In Äther	$5 \cdot 10^{-5}$ m		255 (4,11)
α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-diäthylbutyrolacton:			
In Wasser mit 2% Methanol	$1 \cdot 10^{-4}$ m	230 (3,22)	307 (3,95)
In Äther	$5 \cdot 10^{-5}$ m		255 (4,13)

b) Aniliniumsalz: Es wurde erhalten durch Behandlung das Lactonesters mit der äquivalenten Menge Anilin. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan bildet es feine, verfilzte Nadeln Schmp. 104°. Es zeigt wie der Lactonester selbst eine Rotfärbung mit Eisenchlorid. Durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure in der Kälte wird der Laktonester zurückerhalten.
Das Kupfersalz entstand bei Versetzen der alkoholischen Lösung des Lactonesters mit einer gesättigten wässrigen Kupferacetat-Lösung. Die Lösung wurde bei Zusammengabe der Komponenten grün und es schied sich das kristalline Salz ab. Schmp. 142° unter Dunkelfärbung.

B III. α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton (VIII)

a) Als Nebenprodukt ließ sich diese Säure aus der bei der Darstellung des Natriumenolates vom α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton anfallenden Sodalösung isolieren, indem diese nach Überschichten mit Äther angesäuert und ausgeäthert wurde. Das nach Verdampfen des Äthers hinterbliebene Öl wurde in Aceton aufgenommen und durch Zusatz von Benzol ließ sich dann die Säure ausfällen. Es wurden wechselnde Mengen, in der Regel 2 bis 4,5 g pro Ansatz erhalten.

b) Der Hauptteil der für die Gewinnung der Isopropylidenbrenztraubensäure verwendeten Lactonsäure wurde wie folgt dargestellt: Eine Lösung von 37,5 g (0,2 Mol) Oxalessigester in 120 ml Aceton wurde langsam in eine auf -5° C abgekühlte Lösung von 100 ml konzentrierter Schwefelsäure in 80 ml Wasser eingetropft. Die anfangs trübe Reaktionsmischung war bei öfterem Schütteln schon nach wenigen Stunden klar und leicht rötlich gefärbt. Am dritten Tage war sie schwarz und die ersten Anteile an fester kristalliner Substanz hatten sich abgeschieden. Nach 10 tätiger Reaktionsdauer wurde auf einer Fritte abgesaugt und das so erhalte-

ne Rohprodukt in möglichst wenig Äther gelöst. Aus dieser ätherischen Lösung ließ sich nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers bis zur beginnenden Kristallisation durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther die Lactonsäure als farblose, verfilzte Nädelchen ausfällen. Die Ausbeute betrug 19,5 g, entsprechend 56,5 % der Theorie. Zur Reinigung wurde nochmals in wenig Aceton gelöst und durch Zugabe von Benzol langsam ausgefällt.

Etwas schneller, aber mit geringerer Ausbeute verläuft folgende Methode.
38 g Oxalessigester gelöst in 120 ml Aceton wurden wie unter b) beschrieben in 65 %ige Schwefelsäure eingetropft. Nach 24 stündigem Stehen bei Raumtemperatur erfolgte dann für 14 Stunden Erwärmen der Mischung in einem Ölbade auf 55°. Innerhalb dieser Zeit färbte sich die Lösung schwarz und es schied sich die gebildete Lactonsäure als schmutzigbraune kristalline Masse ab. Nun wurde mit Eis gekühlt und auf einer Fritte abgesaugt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter b) beschrieben. Es wurden 14 g, entsprechend 40,6 % der Theorie erhalten.

Die Lactonsäure hat einen Zersetzungspunkt von 146-147° (Bad 140°, weitere Temperatursteigerung 2° pro Min.). Er stimmt mit dem der von Zahradnik dargestellten Säure überein. Eine Mischung mit seinem Präparat zeigte keine Depression.

Als Derivat wurde das Anil des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones dargestellt. 2,3 g der Säure wurden mit 2,3 g Anilin auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der Kohlendioxydentwicklung erwärmt. Aus dem so erhaltenen Öl konnte durch Ansäuern mit Salzsäure und Fällen mit Wasser das rohe Anil isoliert werden. Nach Umkristallisation aus verdünntem Methanol betrug die Ausbeute 2,5 g Schmp. 111°. Der Misch-Schmp. war unverändert.

C I. α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton (IX)

Beide Darstellungsarten wurden auch schon von Zahradnik benutzt.

a) Ketonspaltung von α-Oxo-β-carbäthoxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton.

Es wurden 60 g des Lactonesters in einem mit Rückfluß und Rührer versehenen 3-Halskolben von 1 Liter Inhalt mit 600 ml 2n Salzsäure bei kräftigem Rühren auf 110° (Ölbad) erhitzt. Nach 8-10

Stunden zeigte eine abgekühlte Probe der Reaktionsmischung keine Kristallisation mehr. In einem Extractor wurde dann das gesuchte Lacton aus der so erhaltenen Lösung mittels Äther isoliert. Der nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers hinterbliebene Rückstand wurde der Vakuumdestillation unterworfen. Bei wenig Vorlauf ging die Hauptfraktion zwischen 71 und 76° (0,2 Torr) über. Es wurden 26,5 g, entsprechend 69 % d.Th. erhalten.

Decarboxylierung von α-Oxo-β-carboxy-γ,γ-dimethylbutyrolacton. 67,5 g der Lactonsäure wurden in kleinen Portionen in 40 ml siedenden Wassers eingetragen, welches sich in einem Destillierkolben nach Claisen befand. Nach 1,5 bis 2 Stunden war die Kohlendioxyd-Abspaltung beendet. Darauf wurde das Wasser i.V. abgesaugt und der verbliebene Rückstand i.V. destilliert. Siedep. 74° (0,2 Torr). Die Ausbeute betrug 45,5 g, das sind 90 % der Theorie. So dargestellt war das Lacton ein grünlichgelbes Öl, das schon nach kurzem Stehen erstarrte. Zur Reinigung erfolgte nochmalige Vakuumdestillation über eine kurze Kolonne. Nach wenig Vorlauf, der stark grüngelb gefärbt war, ging der Hauptteil konstant bei 74° (0,2 Torr) über. Anfangs noch schwach gelb, war es zum Schluß völlig farblos. Es erstarrte schon während der Destillation. Verluste traten nicht ein.

Kondensation von Aceton mit Brenztraubensäure:

Die Säure war frisch destilliert Siedep. 69,5° (22 Torr) n_D^{14} 1,4296 10 g Brenztraubensäure, gelöst in 30 ml Aceton wurden bei -70° C portionsweise langsam mit 32 g Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Eine sichtbare Verfärbung der Reaktionsmischung trat bei dieser Temperatur auch nach einigen Stunden noch nicht ein. Anschließend wurde die Mischung für 17 Stunden in einen Kühlschrank gestellt. Die Aufarbeitung der nunmehr rotbraunen Lösung erfolgte, indem sie in eine Mischung von 1200 g Eis und 200 g Wasser gegossen und dann dreimal mit Äther ausgeschüttelt wurde. Eine Reinigung der ätherischen Lösung ließ sich durch zweimaliges Ausschütteln mit wenig Wasser erreichen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand i.V. destilliert. 3 g, Siedep. 92° (0,8 Torr). Beim Stehen färbte es sich allmählich braun. Während Brenztraubensäure in Wasser mit Eisenchlorid keine Färbung zeigt, tritt bei dem Reak-

tionsprodukt eine Rotfärbung ein, als Zeichen , daß eine Kondensation stattgefunden hat.

0,5 g der so erhaltenen Substanz wurden in wässriger mit Natriumacetat gepufferter Lösung mit 0,5 g Semicarbazid-Hydrochlorid zur Reaktion gebracht. Das Derivat schmolz bei 216-217° unter Zersetzung und wog nach Umkristallisation aus Wasser 200 mg, womit sich die Ausbeute der Kondensationsreaktion zu 3-4 % d.Th. ergibt. Daß α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton entstanden ist, beweist die unveränderte Lage des Mischschmelzpunktes mit dem aus dem Lacton selbst dargestellten Derivat. Unverändert war auch der Mischschmelzpunkt der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivate.

UV-Absorptionsspektrum: (Wellenlängen und logK-Werte der Maxima)

In Methanol	$1{,}41 \cdot 10^{-4}$ m	230 (3,87)
In Wasser	$1{,}24 \cdot 10^{-4}$ m	230 (3,66)

b) Reaktionen des Lactones:

Das in wässriger Lösung dargestellte Semicarbazid-Derivat kristallisiert in farblosen, langen Nadeln mit einem Zersetzungspunkt von 219-221°. Wie nun die Analyse zeigt, ist diese Verbindung durch einfache Addition des Semicarbazides an das Lacton entstanden und enthält außerdem noch 1 Mol Kristallwasser. Die Kristalle verwittern bei Aufbewahren im Exsiccator allmählich.

$C_7H_{15}O_5N_3$ 5,286 mg Subst.: 7,410 mg CO_2 3,100 mg H_2O
(221,214) 2,838 mg Subst.: 0,489 ml N bei 26° und 729 Torr

Ber.	C 38,00	H 6,83	N 19,00
Gef.	38,24	6,56	18,87

Die Substanz wurde vor der Analyse 1 Tag bei 13 mm und Raumtemperatur über Calciumchlorid getrocknet.

Zur weiteren Charakterisierung wurde auch das 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat dargestellt. Die Bildung erfolgte in wässriger salzsaurer Lösung. Es kristallisiert aus Alkohol in feinen, verfilzten, zitronengelben Nädelchen. Schmp. 213° (Zers.).

Reaktion mit Anilin: 2 g Lacton und 2 g Anilin wurden zusammengegeben und etwa 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann erfolgte Zugabe von Eisessig und bei anschließendem Verdünnen mit Wasser schied sich das Reaktionsprodukt in gelblichen, verfilzten Nadeln ab. Nach fünfmaliger Umkristallisation aus verdünntem Methanol und fünfstündigem Trocknen bei 60° und 0,2 Torr über P_2O_5 wurde eine Probe analysiert. Die Substanz kristallisiert in farblosen, unregelmäßig geformten Nadeln vom Schmelzpunkt 110-111°.

$C_{12}H_{13}O_2N$ 5,024 mg Subst.: 13,060 mg CO_2 2,800 mg H_2O
(203,232) 2,816 mg Subst.: 0,182 ml N bei 27° und 723 Torr

	C	H	N
Ber.	70,91	6,4	6,89
Gef.	70,92	6,24	6,99

Es ist also unter Austritt von 1 Mol Wasser das Anil (6) des Lactones entstanden

Kondensation mit ortho-Phenylendiamin: Zu einer Lösung von 4 g ortho-Phenylendiamin in 50 ml 10%iger Essigsäure wurde langsam unter gutem Schütteln eine Lösung von 1,2 g Lacton in 25 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung war rotbraun Schon nach 15 bis 20 Minuten begann die Abscheidung von feinen jeweils zu Büscheln angeordneten Nadeln und nach 1 Stunde war die ganze Lösung erstarrt. Sie wurden abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgte durch Vakuumsublimation und Umkristallisation aus Methanol. Die Substanz bildet feine, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 157-159° unter Zersetzung. Eine nach Trocknen bei 60°, 0,2 Torr, über P_2O_5 (5 Stunden) ausgeführte Analyse ergab folgende Werte:

$C_{12}H_{14}O_2N_2$ 5,202 mg Subst.: 12,600 mg CO_2 3,030 mg H_2O
(218,248) 2,770 mg Subst.: 0,317 ml N bei 22° und 737 Torr

	C	H	N
Ber.	66,03	6,47	12,84
Gef.	66,08	6,52	12,84

Dieses Ergebnis bestätigt somit, daß 1 Mol Diamin mit 1 Mol Lacton unter Austritt von nur 1 Mol Wasser reagiert hat.

Das Natriumenolat ließ sich erhalten, indem eine konzentrierte alkoholische Lösung des Lactones bei Kühlung mit Eiswasser in eine Lösung der berechneten Menge Natrium in abs. Alkohol gegeben wurde. Dabei erstarrte die Reaktionsmischung zu einem Brei. Das Enolat wurde abgesaugt und mit wenig tiefgekühltem

Äthanol gewaschen. Eine Reinigung gelang durch Lösen in wenig Alkohol und vorsichtiges Wiederausfällen mit Äther. Es bildet feine, farblose, verfilzte Nädelchen.

C II Isopropylidenbrenztraubensäure (X):

a) Alkoholatspaltung des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones:

12,82 g (0,1 Mol) des Lactones wurden in 60 ml abs. Äthanol gelöst und auf einmal zur erkalteten Lösung von 2,25 g Natrium in 85 ml abs. Äthanol gegeben. Aus der hellgelben Reaktionslösung schied sich allmählich das Natriumenolat des Lactones ab. Nun wurde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung langsam grüngelb und das Enolat ging in Lösung. 2 bis 3 Minuten nach Siedebeginn war der p_H-Wert der Lösung auf 8 gesunken und das ganze Reaktionsgemisch erstarrte zu einem Gel. Nach Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in einem Vakuumexsiccator über Konz. Schwefelsäure und Ätznatron getrocknet. Die Schwefelsäure wurde zweimal erneuert. Das Natriumsalz der Isopropylidenbrenztraubensäure bildet so ein amorphes, helles, gelbgrünes Pulver. Es ist sehr leicht in Wasser löslich und gibt darin eine Violettfärbung mit Eisenchlorid. Bei einem Versuch, es durch Waschen mit Alkohol oder anderen organischen Lösungsmitteln zu reinigen, bildet es wieder ein Gel, so daß zur Weiterverarbeitung das amorphe Salz genommen werden mußte.

10 g des Natriumsalzes wurden in möglichst wenig Wasser gelöst und in eine mit dem Kationenaustauscher Dewatit KS beschickte Filtersäule gegeben. Als Indikator für die Isopropylidenbrenztraubensäure diente Eisen-III-chlorid. Aus der gelbgrünen wässrigen Lösung ließ sich nach Sättigung mit Kochsalz durch Ausäthern die Säure isolieren. Darauf wurde die ätherische Lösung im ganzen und nach anschließendem Einengen auf 100 ml jeweils über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des letzten Äthers im Vakuum hinterblieb ein fester, amorpher, gelber Rückstand, der sich bei Erwärmung auf Raumtemperatur verflüssigte. Bei der anschließenden Vakuumdestillation ging die Säure konstant bei 48° (0,01 Torr) über. Sie bildete eine gelbgrüne, kristalline Masse. Es wurden 5,2 g, entsprechend 61 % d.Th. erhalten.

b) Die Reinigung der Säure mußte infolge der großen Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit über das Cyclohexylammoniumsalz vorgenommen werden.
15,9 g des Lactones wurden wie oben beschrieben unter Verwensung von 2,750 g Natrium in das Salz der Säure umgewandelt. Daraus ließ sich unter Eiskühlung durch Zugabe der berechneten Menge verdünnter Salzsäure und anschließendes Ausäthern die freie Säure isolieren. Nach gutem Trocknen wurde die ätherische Lösung bis auf 75 ml eingeengt und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz mit einer Lösung von 13 g Cyclohexylamin in 75 ml Äther versetzt. Die Reaktionsmischung verwandelte sich augenblicklich in einen grüngelben Brei. Das Salz wurde abgesaugt, mehrmals mit absolutem Äther gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Ausbeute: 24,5 g, etwa 86 % der Theorie. Aus Methanol umkristallisiert bildet es helle grünlichgelbe Nadeln, die sich ab 140° zersetzen. Es ist leicht löslich in Wasser, mit Eisenchlorid zeigt es Violettfärbung. Eine Probe wurde 3 Stunden bei 0,1 Torr und 60° über P_2O_5 getrocknet und analysiert.

$C_{12}H_{21}O_3N$	4,964 mg Subst.:	11,49 mg CO_2	4,060 mg H_2O	
(227,296)	2,752 mg Subst.:	0,150 ml N bei 22° u. 737 Torr		
	Ber. C 63,41	H 9,31	N 6,17	
	Gef. 63,15	9,15	6,12	

15,5 g des durch dreimalige Umkristallisation aus Methanol gereinigten Salzes wurden mit Hilfe des Kationenaustauschers Lewatit KS zerlegt und ergaben 4,9 g Säure (56% d.Th.) Siedep. 60-61° (0,6 Torr). Sie kristallisierte schon bei Raumtemperatur in großen, teils verwachsenen Tafeln und Prismen aus. Die weitere Reinigung erfolgt durch anschließende zweimalige fraktionierte Destillation. Bei einem Siedepunkt von 56°(0,3 Torr) wurde die Mittelfraktion in Kapillaren aufgefangen, im Vakuum eingeschmolzen und aus der Kapillare heraus verbrannt. Der Schmelzpunkt der Säure liegt bei 30-31°.

$C_6H_8O_3$	5,560 mg Subst.:	11,470 mg CO_2	3,170 mg H_2O	
(128,12)	Ber. C 56,24	H 6,29		
	Gef. 56,28	6,38		

UV-Absorptionsspektren: (Wellenlängen der Maxima und Minima mit den zugehörigen logk-Werten).

In Äther	$2{,}02 \cdot 10^{-4}$m	265 (3,97)
In Methanol	$0{,}97 \cdot 10^{-4}$m (frisch gelöst)	258 (3,93)

c) Oxydation mit Silberoxyd: 0,8 g der Isopropylidenbrenztraubensäure wurden in 50 ml Wasser gelöst, mit 3,4 g Silberoxyd versetzt und etwa 3 Stunden bei hindurchströmendem Stickstoff am Rückfluss erhitzt. Das entweichende Gas enthielt Kohlendioxyd. Nach Abkühlen wurde mit 2n-Salzsäure angesäuert, filtriert, Kochsalz zugesetzt und ausgeäthert. Die nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers zurückgebliebene Substanz gab keine Färbung mehr mit Eisenchlorid. Sie wurde durch Vakuumsublimation gereinigt und schmolz bei 71-72°. Wie der unveränderte Misch-Schmp. mit vorhandener Vergleichssubstanz bewies, war die β,β-Dimethylacrylsäure entstanden

Hydrierung: 1,5 g Isopropylidenbrenztraubensäure, gelöst in 40 ml Eisessig wurden nach Zugabe von 4 g Palladium auf Bariumsulfat (5%ig) in einer Schüttelente mit Wasserstoff behandelt. Innerhalb von 40 Min. war nach Aufnahme von 550 ml Wasserstoff (Ber. 536) die Hydrierung beendet. Der Katalysator wurde abgesaugt und nach Verdampfen des Eisessigs hinterblieb eine farblose, ölige Substanz, die, i.V. über Ätznatron aufbewahrt kristallisierte. Sie war leichtlöslich in Wasser und gab mit salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin keinen Niederschlag Durch zweimalige Vakuumsublimation bei 40-45° (0,1 Torr) gereinigt lag der Schmelzpunkt bei 76-77°, wie er auch von E. Abderhalden für die α-Oxyisocapronsäure angegeben wird. Als Vergleichssubstanz wurde die DL-Leucinsäure nach E. Erlenmeyer ausgehend vom Isovaleraldehyd über eine Cyanhydrinsynthese dargestellt. Sie selbst, sowie die Mischung beider Substanzen schmolzen bei 76-77° , womit die durch die Hydrierung erhaltene Substanz in ihrer Konstitution als α-Oxyisocapronsäure identifiziert war.

Selektive Hydrierung der Doppelbindung: 0,2 g Platinoxyd wurden in 25 ml abs. Äthanol suspendiert und mit Wasserstoff reduziert. Darauf erfolgte die Zugabe einer Lösung von 0,5 g Isopropylidenbrenztraubensäure in 25 ml abs. Alkohol. Schon nach 10 Min. war die Hydrierung beendet und die Lösung farblos.

Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Alkoholes hinterlieb ein gelbliches, penetrant riechendes Öl.

Die eine Hälfte der Substanz wurde in verdünnter Salzsäure unter Zusatz von etwas Alkohol gelöst und daraus das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ausgefällt. Nach viermaliger Umkristallisation aus Essigester + Petroläther zeigte das Derivat einen Schmp. von 156-157°, wie er von R. Condsen, A.H. Gordon und A.J.P. Martin für das Dinitrophenylhydrazon der α-Ketoisocapronsäure angegeben wird.

Die andere Hälfte der Substanz wurde nach Lösen in verdünnter Salzsäure mit einer essigsauren Phenylhydrazinlösung und nach 24 Stdn. bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Im Verlaufe weiterer 24 Stunden schied sich dann das in feinen Nadeln kristallisierende Phenylhydrazon ab. Nach Abfiltrieren, Trocknen und dreimaliger Umkristallisation aus Petroläther zeigte das als feine, gelbe Nadeln erhaltene Phenylhydrazon einen Schmelzpunkt von 150°, wie er nach St. Goldschmidt und K. Strauss dem Derivat der α-Ketoisocapronsäure entspricht.

d) Derivate:

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat, wurde in verdünnter salzsaurer Lösung dargestellt, als dunkelrote mikrokristalline Substanz erhalten. Nach Umkristallisation aus verdünntem Äthanol bildet es orange Nadeln vom Schmp. 198-199° unter Zersetzung. Mischschmp. mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin 174°. Das Hydrazin-Derivat löst sich mit blutroter Farbe in verdünnter Natronlauge und läßt sich durch Zusatz von verdünnter Salzsäure wieder ausfällen. Beim Stehen in salzsaurer Lösung schlägt im Verlaufe von 24 Stdn. die Farbe der Verbindung von rot nach gelb um. Zweimal aus Äthanol umkristallisiert zeigt das Derivat nun einen Zersetzungspunkt von 188°.

Oxim: In wässriger Lösung dargestellt, erfolgte dessen Isolierung durch Aussalzen, Aufnehmen in Äther, Trocknen über Natriumsulfat, Verdampfen des Äthers und Extraktion des so erhaltenen Rückstandes mit Essigester. Durch Zusatz von Cyclohexan konnte dann das Oxim zur Kristallisation gebracht werden. Analysenrein wurde es durch dreimaliges Umkristallisieren aus

einer Mischung von Essigester und Cyclohexan im Verhältnis 1:1 erhalten. Es bildet farblose kleine Prismen vom Zersetzungspunkt 132-133°. Nach dreistündigem Trocknen bei 60° und 0,2 Torr über P_2O_5 ergab die Analyse:

$C_6H_9O_3N$ 5,042 mg Subst.: 9,310 mg CO_2 2,810 mg H_2O
(143,08) 2,926 mg Subst.: 0,266 ml N bei 30° und 725 Torr
Ber. C 50,32 H 6,34 N 9,78
Gef. 50,37 6,24 9,78

Semicarbazid-Derivat: Eine Mischung von 1,5 g der Säure, 1,5 g Semicarbazidhydrochlorid und 2,25 g Natriumacetat wurde in 15 ml Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Bei folgendem Abkühlen mit Eis fiel dann das farblose Reaktionsprodukt aus. Viermal aus Wasser umkristallisiert bildet es kurze farblose Nadeln. Es schmilzt bei 186-187° unter Zersetzung. Eine Probe wurde nach üblicher Trocknung verbrannt.

$C_7H_{13}O_4N_3$ 4,985 mg Subst.: 7,560 mg CO_2 2,800 mg H_2O
(203,198) 2,802 mg Subst.: 0,513 ml N bei 26° u. 732 Torr
Ber. C 41,32 H 6,45 N 20,63
Gef. 41,37 6,29 20,14

Wie diese Formel im Vergleich zu der des erwarteten Semicarbazones $C_7H_{11}O_3N_3$ zeigt, ist also lediglich eine Addition des Semicarbazides an die Säure erfolgt. Als Säure bläut das Derivat in Wasser gelöst Kongopapier und löst sich leicht in verdünnter Natronlauge, woraus es sich durch Zusatz von Salzsäure wieder zurückgewinnen läßt.

Umwandlung: Eine Probe des Semicarbazid-Derivates wurde in Wasser gelöst und für eine Stunde zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich allmählich gelb und der p_H-Wert stieg auf 6. Nach Abkühlen kristallisierte das Reaktionsprodukt in langen, gelblichen Nadeln aus. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Wasser konnte es nahezu farblos und analysenrein erhalten werden. Schmp. 219-221° (Zers.) Misch-Schmp. mit dem Semicarbazid-Derivat des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones 219-221° (Zers.).

4,871 mg Subst.: 7,385 mg CO_2 2,820 mg H_2O
2,756 mg Subst.: 0,517 ml N bei 26,5° und 727 Torr
Gef. C 41,36 H 6,48 N 20,44

Wie ein Vergleich mit den oben angeführten berechneten Werten zeigt, bestätigt dieses Ergebnis die Summenformel $C_7H_{13}O_4N_3$ und damit die unveränderte Zusammensetzung der Substanz.

Kondensation mit ortho-Phenylendiamin: 2,5 g der Isopropylidenbrenztraubensäure wurden unter den schon beim Lacton geschilderten Bedingungen mit ortho-Phenylendiamin zur Reaktion gebracht. Nach 12 stündigem Stehen bei Raumtemperatur hatte sich aber kein Reaktionsprodukt abgeschieden. Erst bei anschließendem Erwärmen auf dem Wasserbad (70°) begann nach 20 Minuten die Abscheidung einer in feinen verfilzten Nädelchen kristallisierenden Substanz. Sie wurde abgesaugt und schmolz nach dreimaliger Umkristallisation aus Methanol bei 245-246°. Nach O. Hinsberg handelt es sich dabei um das 2-Methylchinoxalinol (3), ein Kondensationsprodukt der Brenztraubensäure. Das aus der Brenztraubensäure selbst dargestellte Derivat, sowie eine Mischung beider Substanzen zeigten einen Schmp. von 245-246°.

Das Ammoniumsalz wurde in der schon beim Cyclohexylammoniumsalz beschriebenen Weise dargestellt und als amorphe grünlichgelbe Substanz erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Vakuumsublimation und anschließende Umkristallisation aus wenig Methanol. Das Salz bildet feine, grünlichgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 133-134° unter Zersetzung. Es ist auch in Wasser leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid eine Violettfärbung In salzsaurer Lösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt entsteht das entsprechende Derivat der Isopropylidenbrenztraubensäure. Schmp. 197-198° (Zers.).

$C_6H_{11}O_3N$	4,761 mg Subst.: 8,650 mg CO_2	3,270 mg H_2O
(145,08)	2,680 mg Subst.: 0,247 ml N bei 30° u	727 Torr
	Ber. C 49,67	H 7,59 N 9,66
	Gef. 49,57	7,69 9,93

Reaktion mit Anilin: 1 g Säure und 1 g Anilin, jeweils gelöst in 5 ml abs. Äther, wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zusammengegeben. Es schied sich sofort eine kristalline, grünlichgelbe Substanz ab. Nach Absaugen wog das Produkt 1,7 g. An der Luft färbte sich die Substanz sehr schnell braun und zerfloß. Sie wurde sofort aus abs. Äther umkristallisiert. Die Verbindung bildet helle, grüngelbe Nadeln vom Schmp. 92°. Trocken aufbewahrt ist sie lange unverändert haltbar. Die

Substanz ist leicht löslich in den Alkoholen, Chloroform und Wasser, schwerer in Äther und unlöslich in Petroläther. Es handelt sich bei ihr wohl um das Aniliniumsalz der Isopropylidenbrenztraubensäure. In verdünnter Salzsäure gelöst, entsteht bei Zugabe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin der rote Niederschlag des Derivates der Säure. Bei Behandlung mit verdünnter Natronlauge zersetzt sich das Salz unter Abscheidung kleiner öliger Tröpfchen von Anilin. In Wasser gelöst zeigt es die für die Säure typische Violettfärbung mit Eisenchlorid
Die Lösung einer Probe des Salzes in Chloroform wurde kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Dabei trübte sich die anfangs klare Lösung. Nach Verdampfen des Chloroforms hinterblieb eine farblose, kristalline Substanz. Die gleiche Umwandlung trat auch bei kurzem Erhitzen in siedendem Methanol ein. Der Schmelzpunkt des aus Methanol umkristallisierten Derivates lag bei 110°. Wie der unveränderte Misch-Schmp. mit dem Anil des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones beweist, hat sich das Salz der Säure in das Anil des Lactones umgewandelt. Das Anil läßt sich auch durch Umkristallisation aus Petroläther oder durch Vakuumsublimation reinigen. Es löst sich nicht in verdünnter Natronlauge oder Salzsäure und gibt mit Eisenchlorid keine Färbung. Bei einem Versuch, das Salz durch Sublimation zu reinigen, trat auch schon ab 45° Umwandlung ein. Das Auftreten irgendwelcher Zwischenstufen konnte bisher nicht beobachtet werden.

Spaltung der Säure mit Natronlauge: Eine Probe der Isopropylidenbrenztraubensäure wurde mit 15 ml 2n-Natronlauge 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbte sich allmählich braungelb. Nach Abkühlung schieden sich dunkle Flocken ab. Anschließend wurden 5 ml abdestilliert und mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Nach Umkristallisation aus Äthanol schmolz das Hydrazon bei 126-127°, wie das entsprechende Derivat des Acetons. Auch der Misch-Schmp. beider Derivate war unverändert. Bei Behandlung mit überschüssiger Natronlauge wird also die Isopropylidenbrenztraubensäure unter Bildung von Aceton aufgespalten.

e) Lactonisierung:

0,7 g Isopropylidenbrenztraubensäure wurden in etwa 30 ml Wasser gelöst und unter Stickstoff 4 Stunden am Rückfluß zum

Sieden erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung auf etwa 6 ml, Zugabe von 0,6 g Semicarbazid-Hydrochlorid, 1 g Natriumacetat und Erwärmen auf dem Wasserbade kristallisierte beim Abkühlen mit Eis ein Semicarbazid-Derivat aus. Abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert bildete es farblose, lange, dünne Nadeln. Schmp. 215-216° (Zers.). Der Zersetzungspunkt des durch direkte Umwandlung des Semicarbazid-Derivates erhaltenen Produktes, sowie der Misch-Schmp. beider lagen bei 215-216°. Der Verlauf der Umwandlung der Säure ließ sich dadurch verfolgen, daß in Abständen von 20 Minuten Proben der Reaktionslösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in verdünnter Salzsäure versetzt wurden. Anfangs entstand der rote Niederschlag des Derivates der Säure mit einem Zersetzungspunkt von 196-197°. Schon nach 2 Stunden wurde der für das Derivat des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones typische gelbe Niederschlag erhalten. Schmp. 213-214° unter Zersetzung. Der Mischschmelzpunkt mit dem Lacton-Derivat war unverändert.

0,5 g der Säure wurden jeweils in 20 ml 2n Salzsäure bzw. 2n Schwefelsäure gelöst und für 2 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Wie oben, so ließen sich auch hier aus verschiedenen Proben die 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivate darstellen. Schon nach einer Stunde war die Umwandlung vollständig.

Bei beiden Versuchen war eine Kohlendioxyd-Entwicklung als Anzeichen einer Zersetzung nicht zu beobachten.

f) Versuche zur Decarboxylierung:

1) Enzymatisch: Frische untergärige Hefe der Hofbrauerei Würzburg wurde zunächst durch mehrmaliges Aufschlämmen mit Wasser und Abzentrifugieren von ihren Inhaltsstoffen befreit und anschließend 2-3 Tage bei 25° vorgetrocknet. Nach Hindurchpressen durch ein feines Sieb erfolgte die Überführung in die Aceton-Trockenhefe durch Behandlung mit Aceton, abs. Äther und schließlichem Trocknen bei 37°. Die für die Ausführung der Versuche benutzte Apparatur entsprach in ihrer Anordnung der für die Bestimmung von aktivem Wasserstoff nach Zerewitinoff angewandten. Das jeweils entwickelte Kohlendioxyd wurde über Quecksilber aufgefangen und volumetrisch gemessen.

Wie nun schon einige Vorversuche zeigten, war es, bedingt durch die relativ geringe Aktivität der Trockenhefe, vorteilhaft, stets an Stelle gepufferter Lösungen der Säuren selbst, deren Salzlösungen zu benutzen. Die Feststellung der pH-Werte erfolgte unter Verwendung von Indikatorpapier.

In einem 200 ml-Erlenmeyer-Kolben wurden 20 ml einer in Bezug auf die freie Säure 1%igen Natriumpyruvatlösung mit 3 g Trockenhefe versetzt, gut durchgeschüttelt und nach Anschluß an die Apparatur im Wasserbad auf 38° erwärmt. Die Gärung setzte sofort ein und war nach 4 Stunden schon nahezu beendet. Im Verlaufe von insgesamt 10 Stunden hatten sich 39,5 ml Kohlendioxyd entwickelt. Die Lösung zeigte auch nach der Vergärung den p_H-Wert 7. Dann erfolgte nach Überführen der Reaktionsmischung in einen 250 ml-Rundkolben und Versetzen mit Calciumkarbonat die Destillation, indem das Destillat (10 ml) in einer mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung beschickten und mit Eis gekühlten Vorlage aufgefangen wurde. Der dort entstandene gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und ließ sich nach Umkristallisation aus Äthanol als Derivat des Acetaldehyds identifizieren.

20 ml einer im obigen Sinne 1%igen Lösung des Natriumsalzes der Isopropylidenbrenztraubensäure wurden wie beschrieben mit 3 g Hefe versetzt und der Gärung unterworfen. Es hatten sich jedoch auch nach 12 Stunden nur 5,6 ml Kohlendioxyd entwickelt. Bei der angeführten Aufarbeitung konnte kein Aldehyd-Derivat erhalten werden. Die Reaktionsmischung zeigte vor und nach dem Versuch mit Eisenchlorid die typische Violettfärbung. Zum gleichen Ergebnis führte auch ein mit einer 0,5%igen Salzlösung ausgeführter Versuch, bei dem nur 6,5 ml Kohlendioxyd entstanden. 3 g in 20 ml Wasser suspendierter Hefe entwickelten innerhalb von 12 Stunden ebenfalls 8,1 ml CO_2.

Daraus geht also hervor, daß eine Spaltung der Isopropylidenbrenztraubensäure mit Hilfe der Carboxylase der Hefe nicht möglich ist.

2) Thermisch:

Spaltung des Anils des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones.

Eine Lösung von 10 g des aus der Lactonsäure dargestellten Anils in 60 ml Chinolin wurde unter Hindurchleiten von Stickstoff in einem Ölbad langsam aufgeheizt. Während anfangs

nur eine allmähliche Verfärbung der Reaktionsmischung eintrat, begann ab 190° unter Aufschäumen die Entwicklung von Kohlendioxyd (nachgewiesen durch Bildung von Bariumkarbonat) Nach Ablauf einer Stunde war die Reaktion beendet Die Reaktionsmischung wurde in 600 ml 1n Schwefelsäure gegeben und unter Stickstoff der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei ging eine gelbe Flüssigkeit über. Sie wurde ausgeäthert Anschließende Versuche, nach Einengen der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit Bisulfitlauge oder Umsatz mit Semicarbazid den möglichen Aldehyd in Form der entsprechenden Derivate zu isolieren, schlugen fehl.

Spaltung des α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolactones:
Etwa 0,5 g Substanz wurden in ein an einem Ende zugeschmolzenes Glasrohr gebracht und 5 cm hoch mit Glasgries überschichtet. Das andere Ende des Rohres mündete, zu einer nicht zu engen Kapillare ausgezogen in ein mit wenig Methanol beschicktes und mit Eis-Kochsalz gekühltes kleines Reagensglas. Zu Beginn der Crackung wurde der Glasgries kräftig erhitzt und anschließend unter schnellem, starkem Erwärmen die Substanz durch die Glasschicht hindurchgetrieben und dabei gespalten. Das Destillat löste sich mit braungelber Farbe in Methanol Aus der einen Hälfte der Lösung konnte durch Umsatz mit Semicarbazid-Hydrochlorid bei Gegenwart von Natriumacetat ein Semicarbazon erhalten werden, das nach Umkristallisation aus Methanol bei 218-219° unter Zersetzung schmolz, während der Mischschmelzpunkt mit dem Derivat des Lactones bei 197-198° (Zers.) lag. Wie nun der unveränderte Mischschmelzpunkt (218-219°, Zers.) mit dem Semicarbazon des nach F.G. Fischer und Mitarbeitern dargestellten β,β-Dimethylacroleines bewies, war bei der Spaltung dieser Aldehyd entstanden.
Aus der anderen Hälfte der Lösung ließ sich durch Zusatz von salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin das in feinen weinroten Nadeln kristallisierende Dinitrophenylhydrazon gewinnen. Es schmolz wie das Derivat des Aldehyds selbst und die Mischung bei 181-182°.

Spaltung der Isopropylidenbrenztraubensäure:
Sie wurde in der oben geschilderten Weise vorgenommen. Die Spaltung trat auch hier erst bei der für die Crackung des Lactones erforderlichen hohen Temperatur ein. Ergaben doch

unter milderen Bedingungen ausgeführte Versuche stets Derivate des Lactones selbst. Nach erfolgreicher Ozonisierung lieferte das Semicarbazon des Produktes in Übereinstimmung mit dem entsprechenden Derivat des β,β-Dimethylacroleins selbst und der Mischung beider einen Zersetzungspunkt von 2[illegible]-210° Die gleiche Übereinstimmung lag auch bei den Dinitrophenylhydrazonen vor

g) Isopropylidenbrenztraubensäureäthylester (XXIV):

1) Darstellung mittels Diazoäthan.

Aus 18,3 g Natriumsalz wurde durch Behandlung von 117 ml 1n Salzsäure die Isopropylidenbrenztraubensäure in Freiheit gesetzt und nach Aufnehmen in Äther über Natriumsulfat getrocknet. Das Diazoäthan ließ sich durch Zerlegen des N-Nitroso-β-äthylamino-isobutyl-methylketones mit Alkali und Abdestillieren der ätherischen Diazoverbindung gewinnen (34). Nach Abkühlung auf -5° C erfolgte dann langsame Zugabe der Lösung der Säure zu der des Diazoäthans. Die unter Entwicklung von Stickstoff allmählich grüngelb gewordene Reaktionsmischung wurde je zweimal mit 2n Salzsäure, 2n Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat zum Trocknen gestellt. Nach Verdampfen des Äthers ergab die Destillation 11 g einer grüngelben Flüssigkeit. Siedep. 104-107° bei 19 Torr. Die Ausbeute entspricht etwa 90% der Theorie. Dreimalige fraktionierte Destillation an einer Kolonne ergab dann ein analysenreines Präparat Siedep. 103° bei 16 Torr n_D^{24} 1,4619.

$C_8H_{12}O_3$	5,391 mg Subst.:	12,055 mg CO_2		3,740 mg H_2O
(156,176)	Ber. C 61,52		H 7,78	
	Gef. 61,00		7,76	

Darstellung mittels Kupfersulfat: 3 g Säure, gelöst in 35 ml abs. Alkohol wurden mit 9 g wasserfreiem Kupfersulfat versetzt und 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung ergab jedoch nur 1 g Ester.

2) Neue Synthese:

α-Oxyisocapronsäureäthylester: 250 g Isovaleraldehyd wurden durch Behandlung mit 1020 ml Bisulfitlauge in die Additionsverbindung überführt. Diese ergab dann, mit Wasser zu einem

dicken Brei angeteigt, bei Umsatz mit einer Lösung von 250 g Kaliumcyanid in 500 ml Wasser das sich als braungelbes Öl abscheidende Nitril. Durch Ausäthern isoliert, wurde es nach Verdampfen des Äthers zur Verseifung in einer Porzellanschale mit 1200 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reinigung der durch anschließendes Ausäthern und Einengen erhaltenen rohen Säure erfolgte über ihr schwerlösliches Bariumsalz. Es wurden 200 g an nahezu farbloser, kristallisierter Säure erhalten. Deren Veresterung erfolgte durch 6 stündiges Kochen am Rückfluß mit 700 ml 2%iger alkoholischer Salzsäure. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 3500 ml Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers ergab die Destillation 173 g des Esters, entsprechend 72 % d.Th., Siedep. 89° (18 Torr).

α-Oxo-β-Brom-Isocapronsäureäthylester (XXVII):

60 g des α-Oxyisocapronsäureäthylesters wurden in 675 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 128 g N-Bromsuccinimid für 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Anschließend erfolgte Abkühlen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser und Absaugen des Succinimides, das gut abgepreßt und mit Tetrachlorkohlenstoff ausgewaschen wurde. Nach 12 stündigem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels ergab die Vakuumdestillation 76 g (86 % d.Th.) des rohen Bromesters. Siedep. 56-64° (0,2-0,4 Torr). Bei der folgenden Destillation an einer Kolonne ging die Hauptfraktion konstant bei 59° und 0,3 Torr über. n_D^{12} 1,4641. Sie wog 62 g und enthielt kaum noch den als Nebenprodukt auftretenden α-Ketoisocapronsäureester. Durch weiteres zweimaliges Destillieren wurde der Ester analysenrein erhalten. Siedep. 60° (0,3 Torr); 106° (13 Torr) $n_D^{19,5}$ 1,4605.

$C_8H_{13}O_3Br$	5,157 mg Subst.:	7,69 mg CO_2	2,66 mg H_2O		
(237,1)	11,733 mg Subst.:	9,260 mg AgBr			
	Ber.	C 40,52	H 5,53	Br 33,7	
	Gef.	40,68	5,77	33,61	

Dehydrobromierung:

Zu einer Lösung von 15 g β-Brom-α-Ketoisocapronsäureäthylester in 400 ml abs. Benzol wurden 36 g Triäthylamin und 0,5 g Triäthylamin-Hydrobromid hinzugefügt. Es schied sich zunächst eine feste mikrokristalline Substanz ab. Vermutlich eine Additionsverbindung des Bromesters an das Amin. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 76 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die feste Substanz ging wieder in Lösung und es begann schon nach 3 Stunden langsame Abscheidung des in Nadeln kristallisierenden Triäthylamin-Hydrobromides. Die anfangs grüngelbe Lösung färbte sich im Laufe der Reaktion allmählich rotbraun. Darauf wurde nach Abkühlen der Reaktionsmischung das entstandene Hydrobromid abgesaugt und die benzolische Lösung mit 200 ml 2n Salzsäure gut durchgeschüttelt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat zum Trocknen gestellt. Das Triäthylamin-Hydrobromid wog 10,5 g (Ber. 11,5), was einem Umsatz von etwa 90% der Theorie entspricht. Die Destillation des nach Verdampfen des Benzoles hinterbliebenen Reaktionsproduktes ergab nur 5,5 g einer braungelben Flüssigkeit. Siedep. 46-58° bei 0,4 Torr: Die Ausbeute an Rohprodukt entspricht somit 56 % der Theorie. Eine zur Reinigung ausgeführte fraktionierte Destillation ergab als Hauptfraktion eine Substanz vom Brechungsindex n_D^{20} 1,4628 . Aber auch sie enthielt noch Bromester, dessen Abtrennung wegen der Übereinstimmung der Siedepunkte beider Stoffe nicht gelang. Die in saurem und alkalischem Milieu ausgeführten Verseifungen ergaben das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton, isoliert als Semicarbazid-Derivat, bzw. die Isopropylidenbrenztraubensäure, erhalten als Ammoniumsalz und bestätigten damit das Vorhandensein des Isopropylidenbrenztraubensäureäthylesters.

UV-Absorptionsspektren: (Wellenlängen der Maxima und Minima mit den zugehörigen logk-Werten).

In n-Heptan	$5{,}02 \cdot 10^{-5}$m		259(3,99)
In Methanol	$1{,}03 \cdot 10^{-4}$m	220(3,25)	264(3,96)

3) Derivate:

Die Darstellung des 2,4-Dinitrophenylhydrazones erfolgte, indem der Ester in alkoholischer Lösung mit schwefelsaurem 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt und für 15 Minuten am Rück-

fluß erhitzt wurde. Bei Abkühlen kristallisierte dann das Derivat als tieforange Nadeln aus. Schmp. 136°. Nach fünfmaliger Umkristallisation aus Äthanol und 5stündigem Trocknen über P_2O_5 bei 60° und 0,2 Torr ergab eine Analyse:

$C_{14}H_{16}O_6N_4$	5,054 mg Subst.:	9,280 mg CO_2	2,200 mg H_2O		
(336,3)	2,496 mg Subst.:	0,376 ml N bei 28° u. 732 Torr			
	Ber.	C 50,0	H 4,8	N 16,66	
	Gef.	50,08	4,87	16,44	

Reaktion mit Phenylhydrazin: Eine Probe des Esters wurde in Alkohol gelöst und nach Zusatz von Phenylhydrazin 20 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die schon im Verlaufe der Reaktion beginnende Abscheidung der in kleinen Blättchen kristallisierenden Substanz ließ sich durch anschließende Kühlung mit Eis noch vervollständigen. Das Produkt wurde abgesaugt und aus einer Mischung von Eisessig und Wasser umkristallisiert. Die Verbindung schmilzt bei 265° und ist in den Alkoholen relativ schwerlöslich, leichter in Essigester. Dreimalige Umkristallisation aus Eisessig-Wasser ergab ein analysenreines Präparat, das nach 5stündigem Trocknen bei 60° und 0,2 Torr über P_2O_5 folgende Werte ergab:

$C_{18}H_{20}ON_4$	4,734 mg Subst.:	12,155 mg CO_2	2,77 mg H_2O		
(308,372)	2,690 mg Subst.:	0,454 ml N bei 25° u. 726 Torr			
	Ber.	C 70,1	H 6,54	N 18,16	
	Gef.	70,03	6,55	18,46	

Es ist also das Phenylhydrazon des Phenylhydrazides der Isopropylidenbrenztraubensäure entstanden.

4.) Verseifung:

0,5 g des Esters wurden mit 25 ml 2n Salzsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Der in Wasser unlösliche Ester wurde dabei verseift und ging gelb in Lösung. Nach Abpuffern mit Natriumacetat ließ sich daraus ein Semicarbazid-Derivat gewinnen. Es schmolz bei 218-219° unter Zersetzung. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Lacton selbst dargestellten Derivat zeigte keine Depression. Es ist das α-Oxo-γ,γ-dimethylbutyrolacton entstanden, wie auch der unveränderte Mischschmelzpunkt der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivate beweist.

Erhitzen von 1 g Ester mit 20 ml 1n Natronlauge am Rückfluss für 1 Std. führte über die Verseifung hinaus zur Spaltung der Isopropylidenbrenztraubensäure. So ließ sich durch anschliessende Destillation mit den ersten 10 ml das Aceton abtrennen und über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 126°) identifizieren.

1 g Ester wurde unter Zusatz von Eis mit 20 ml 1n Natronlauge bis zur klaren Lösung geschüttelt. Anschließend erfolgte unter erneutem Hinzufügen von Eis Zugabe von 20 ml 1n Salzsäure. Die anfangs gelbe Farbe der Lösung des Natriumsalzes schlug nach Zugabe der Säure nach grüngelb um. Sie wurde mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Versetzen mit einer ätherischen Lösung von Cyclohexylamin konnten daraus 1,1 g (62 % d.Th.) des Cyclohexylammoniumsalzes der Isopropylidenbrenztraubensäure erhalten werden. Schmp. 138-140° (Zers.). Bei Anwendung einer ätherischen Lösung von Ammoniak ließ sich auch das Ammoniumsalz darstellen, dessen Reinigung durch einfache Vakuumsublimation möglich war.

VI. Literaturverzeichnis:

(1) L. Claisen u. A. Claparede
Ber.dtsch.Chem. Ges. 14 2472 (1881)

(2) E. Friedmann u. H.Mai
Helv.chim.Acta 14 1213 (1931)

(3) F.G.Fischer u. O. Wiedemann
Liebigs Ann.Chem. 513 251 (1934)

(4) H. Hosaeus Liebigs Ann.Chem. 276 79 (1893)

(5) O. Döbner Ber.dtsch.Chem.Ges. 23 2377 (1890)

(6) F. Zahradnik Dissertation Würzburg (1954)

(7) G. Hesse,H. Eilbrecht u. F.Reicheneder
Liebigs Ann.Chem. 546 233 (1941)

(8) P. Cordier Bull.soc.chim.France 037 (1953)
O. Döbner Ber.dtsch.Chem.Ges. 31 681 (1838)

(9) R. Kuhn u. H. Trischmann
Liebigs Ann. Chem.. 573 55 (1951)

(10) H.L. Murry J.Chem.Phys. 9 241 (1941)

(11) Heitaro Obara J.chem.Soc.Japan 75 1095 (1954)

(12) D.C. Morrison J.Amer.chem.Soc. 76 4483 (1954)

(13) H.Scheibler u. A.S.Wheeler
Ber.dtsch.Chem.Ges. 44 2685 (1911)

(14) R. Condsen, A.H. Gordon u. A.I.P. Martin
Biochem. J. 39 251 (1945)

(15) St. Goldschmidt u. K. Strauss
Liebigs Ann. Chem. 471 14 (1929)

(16) H. Staudinger Ber.dtsch.Chem.Ges. 44 1636 (1911)

(17) O. Hinsberg Liebigs Ann. Chem. 292 249 (1896)

(18) H.v.Euler, H.Hassequist u. E.Eriksson
Liebigs Ann. Chem. 578 188 (1952)

(19) C. Böttinger Liebigs Ann. Chem. 188 293 (1896)

(20) Th. Wieland, G. Ohnacker u. R.K.Rothaupt
Chem.Ber. 88 633 (1955)

(21) E.D. Stecker u. A. Clements
J. Amer.chem.Soc. 76 503 (1954)

(22) M. Reimer J. Amer.chem.Soc. 62 2515 (1940)
J. Amer.chem.Soc. 63 236 (1941)

(23) H.C. Brown J. Amer.chem.Soc. 63 882 (1941)

(24) H. Schinz u. M. Hinder
Helv.chim.Acta 30 1349 (1947)
(25) H. Schinz u. A. Rossi
Helv.chim.Acta 31 1955 (1948)
(26) E.E. van Tamelen u. M. Shamma
J. Amer.chem.Soc. 76 2315 (1954)
(27) R.P. Linstead u. C.I. May
J. chem. Soc. 1965 1967
(28) C. Neuberg u. L. Hartmann
Ber. dtsch. Chem. Ges. 44 1477 (1911)
(29) F.G. Fischer u. O. Wiedemann
Liebigs Ann. Chem. 514 263 (1934)
(30) F.G. Fischer, L. Ertel u. K. Löwenberg
Ber.dtsch.Chem.Ges. 64 30 (1931)
(31) D. Iwanow Bull.Soc.chim.France (4) 43 411 (1928)
(32) E. Erlenmeyer Ber.dtsch.Chem.Ges. 7 1108 (1874)
(33) P.F. Kruse Jr., N. Rosenbrook u. L.L. Driet
J. amer.chem.Soc. 76 5796 (1954)
(34) B. Eistert Neuere Methoden 411 1948
(35) E. Erlenmeyer jun.
Ber.dtsch.Chem.Ges. 12 1319 (1904)
(36) R. Kuhn u. K.Dury Liebigs Ann. Chem. 564 32 (1949)

L e b e n s l a u f

Am 9. Februar 1926 wurde ich, Horst Bülow, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Kurt Bülow und seiner Ehefrau Ellen geborene Lahann in Stolp in Pommern geboren.

Ich besuchte 4 Jahre lang die Volksschule in Nippoglense Kreis Stolp und kam dann im Frühjahr 1936 auf das Gymnasium zu Stolp. Im September 1943 wurde ich zum Reichsarbeitsdienst eingezogen und erhielt den Reifevermerk. Am 10. März 1944 bekam ich die Einberufung zur Wehrmacht. Nach geglückter Flucht wurde ich am 13. Juni 1945 aus englischer Gefangenschaft entlassen und arbeitete 1 Jahr lang in der Landwirtschaft. Im Herbst 1946 trat ich in die Internatsoberschule Plön ein und erreichte dort nach abgelegter Prüfung im Juni 1947 das endgültige Reifezeugnis.

Nachdem ich weitere 10 Monate als Hilfsarbeiter beschäftigt war, erhielt ich zum Sommersemester 1948 die Zulassung zum Studium an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Hier legte ich am 23. Juni 1951 die Diplom-Vorprüfung und am 6. September 1955 die Diplom-Hauptprüfung für Chemiker ab.

Ab 1. März 1954 war ich wissenschaftliche Hilfskraft am Chemischen Institut der Universität zu Würzburg und wurde am 1. Juli 1956 mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle dortselbst betraut.

Seit dem 10. August 1956 bin ich verheiratet.